

ANNÉE 1972

N°

33

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

CHRISTIANE AIZENFISZ , née BOUAZIZ

Née le 26 Juillet 1945 à Paris 17^e

Présentée et soutenue publiquement le :

A N T I G E N I C I T E S A U S T R A L I A

ESSAI DE SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES
HYPOTHESES IMMUNO-PATHOLOGIQUES

A propos de 4 cas d'hépatite virale
chez le nourrisson après PPSB.

Président : Monsieur Daniel Alagille, Professeur.

ANNÉE 1972

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

CHRISTIANE AIZENFISZ , née BOUAZIZ

Née le 26 Juillet 1945 à Paris 17^e

Présentée et soutenue publiquement le :

A N T I G E N I C I T E S A U S T R A L I A

ESSAI DE SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES
HYPOTHESES IMMUNO-PATHOLOGIQUES

A propos de 4 cas d'hépatite virale
chez le nourrisson après PPSB.

Président : Monsieur Daniel Alagille, Professeur.

THÈSE

par

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le

1972

CHRISTIANE AIZENFELS, née BOUAYE
Née le 26 Juillet 1945 à Paris 17^e

Présidente et membres du jury



ANTIBIOTIQUES
ESSAI DE SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACTUELLES
HYPOTHÈSES IMMUNO-PATHOLOGIQUES
A propos de 4 cas d'hépatite virale
chez la nourrisson après PRSE.

Professeurs titulaires

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM. ANDRE R. Hématologie
 BRISSAUD H. Pédiatrie
 BROCARD R. Médecine
 CAROLI J. Médecine
 CATINAT J. Cardiologie
 CERBONNET G. Chirurgie
 CHERIGIE Ed. Radiologie
 CHIGOT P.L. Chirurgie Infantile
 CONTAMIN Fr. Neurologie
 CONTE M. Médecine
 DAGUET L. Bactériologie
 DEBRAY J. Médecine
 FLABEAU F. Chirurgie
 GERBEAUX J. Thérapeutique
 GOSSET J. Chirurgie

MM. HUGELIN A. Physiologie
 LAPLANE R. Pédiatrie
 LE LORIER G. Obstétrique
 LOEPER J. Médecine expérimentale - Immunologie.
 LOYGUE J. Chirurgie
 MAROIS M. Histologie
 MERGER R. Obstétrique
 MILHAUD G. Biophysique
 NICK J. Neurologie
 ORCEL L. Anatomie pathologique
 PERRAULT M. Médecine
 POLONOVSKI CL. Pédiatrie
 POLONOVSKI J. Biochimie
 RICHET G. Néphrologie
 WOLFROMM R. Médecine

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM. BRICOUT F. Bactério-Virologie
 CHALUT J. Radiologie
 Mme. CHAPUT A. Stomatologie
 MM. DUHAMEL G. Hématologie
 GIRARD F. Physiologie

MM. GOLVAN Y.J. Parasitologie
 LESTRADET H. Pédiatrie
 PICARD J. Biochimie
 ROUX Ch. Embryologie
 PIERON R. Pneumologie Phtisio-
 logie.

Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM. AKOUN Médecine
 ARDAILLOU R. Physiologie
 BAUX S. Chirurgie
 BOURY G. Chirurgie
 CHEYMOL G. Pharmacologie

MM. LASFARGUES G. Pédiatrie
 LAUGIER A. Radiologie
 LEVY V.G. Médecine
 MALAFOSSE M. Chirurgie
 MENSCH B. Biophysique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHOUARD Cl.	O.R.L.	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
Mme COMBRISSE A.	Hématologie	MM OPOLON J.	Médecine
MM COSCAS G.	Ophthalmologie	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
DAUTRY P.	Chirurgie	PISSARO B.	Médecine préventive
DELCROIX G.	Pneumologie-phthisiologie	POULET J.	Médecine
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DOYON D.	Radiologie	RICHARDET J.M	Pédiatrie
DRY J.	Médecine	ROLAND J.	Anatomie Pathologique
FOUET P.	Thérapeutique	SALAT J.	Obstétrique
GAUTIER H.	Physiologie	SALMON Ch.	Hématologie
GRUNER M.	Chirurgie infantile	SANTARELLI J.	Obstétrique
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	WARGON H.	Médecine expérimentale
GUIRAUDON G.	Anatomie	WEINMANN S.	Biochimie
HERMAN D.	Médecine		
HUGUET Cl	Chirurgie		
HUGUIER M.	Chirurgie		

Enseignants Associés

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Professeur Associé	MM BLOCH-MICHEL H.	Rhumatologie
M . C. A. Associé	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contracutels

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

M. C. A.	M KIRSCH F	Physiologie biochimique
----------	------------	-------------------------

Chargés d'enseignements

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM BENOIST	Rhumatologie	MM DUNET	Endocrinologie
BRUESIERE	Chirurgie infantile	LOFFREDO	Obstétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignements

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM CASSUS	Cardiologie	MM HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

A mon mari, le professeur Daniel ELIE

Sans lequel ce travail n'aurait pu être fait.

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

A mon fils.

Médecin des Maladies

qui a bien voulu accepter

la présidence de cette thèse.

A mes parents,

A tous les miens.

A ma nièce,

En remerciement de sa collaboration technique.

A Monsieur le professeur Daniel ALAGILLE

Professeur à la faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

qui a bien voulu accepter

la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Dominique FROMMEL

Maître de Conférence Agrégé

En témoignage de notre profonde reconnaissance

Pour l'aide et la sympathie avec lesquelles

il a bien voulu guider l'ensemble de ce travail.

A Monsieur le Professeur J.P. SOULIER

Professeur à la faculté de Médecine de Paris

Directeur Général du Centre National de Transfusion Sanguine (Paris)

Avec notre profond respect.

A Madame le Docteur BENAMON-DJIANE

A Madame le Docteur COUROUCE-PAUTY

A Monsieur le Docteur AMOUCH

En remerciement de l'aide et des conseils qu'ils nous
ont prodigués.

A l'ensemble du CNTS.

A Monsieur le professeur F. ALISON

Professeur agrégé à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le professeur J. CAROLI

Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

A Madame le docteur GEORGE-JANET

Assistant des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le docteur J. MARTINETTI

Chef du service de Pédiatrie (Gonesse).

A Monsieur le professeur C. POLONOVSKI

Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le docteur VERGOZ

C.D.T.S. Paris.

Qui nous ont accueilli avec bienveillance

et nous ont permis

de consulter les dossiers se rapportant à ce travail.

A nos maîtres,

Monsieur le professeur MILLIEZ

Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le professeur SCHWOB

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le professeur FLABEAU

Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux. Membre de l'académie de Chirurgie.

Monsieur le professeur LAPLANE

Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le professeur LE LORIER

Professeur Agrégé à la faculté
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux.

Monsieur le professeur LESTRADET

Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le docteur LEWI

Médecin de l'hôpital ROTHSCHILD.

Monsieur le docteur SERGENT

Maitre de conférences agrégé.

Monsieur le docteur BOISSIERE

Médecin de l'hôpital N.D. du Perpétuel Secours.

Monsieur le docteur FREYCHET

Médecin de l'hôpital de Montmorency

P L A N d' E T U D E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- I . Introduction
- II . Historique : Les Hépatites virales et leurs Antigènes
- III . Méthodes de détection
- IV . Observations
- V . Epidémiologie de la virose HAA
- VI . Hépatites virales chez l'enfant :
Rappel clinique et biologique
- VII . HAA et Hépatites Chroniques
- VIII . HAA dans les autres maladies
 - Hémopathies
 - Lèpre
 - Mongolisme
 - Périartérite Noveuse
 - Facteur rhumatoïde
 - Lupus érythémateux disséminé
 - Glomérulo néphrite extra-membraneuse
- IX . HAA chez les Animaux
- X . Propriétés physico-chimiques de HAA
 - Caractères protéine-like
 - Caractères virus-like
 - Microscopie électronique
 - Immunofluorescence

.../...

XI . Immuno-pathologie de la virose HAA

Les Anticorps

Les complexes

Immunité Humorale

Immunité Cellulaire

XII . Tentatives de culture des virus

XIII . Traitement. Prévention

XIV . Conclusions

Bibliographie.

INTRODUCTION

-:-:-:-:-

La découverte de l'antigénicité Australia, de la relation étroite qui existe entre ce système antigène-anticorps et certaines formes d'hépatite virale a stimulé une floraison de travaux suivis de publications internationales dont les résultats ont eu plus d'une fois un ton discordant.

Il nous a semblé utile d'essayer de faire le point des connaissances actuelles sur ce sujet et d'en faire ressortir les éléments pour lesquels les travaux actuellement en cours apporteront sûrement un jour une réponse satisfaisante.

Nous nous sommes attachés plus particulièrement au côté pédiatrique de ce problème.

Cependant, l'importance du rattachement étiologique de certaines hépatites chroniques, où la présence du système Australia a été détectée par certains chercheurs, sera évoquée.

Les relations entre ces viroses et les processus immuno-pathologiques faisant appel tant aux réactions d'immunité cellulaire qu'au système de défense humorale seront abordées en essayant d'en déduire schématiquement quelques hypothèses, lesquelles trouveront peut-être une confirmation dans les diverses tentatives thérapeutiques qui ont pu être ébauchées parallèlement à notre étude.

HISTORIQUE

-:-:-:-:-

C'est au cours de la seconde guerre mondiale que les travaux concernant les hépatites virales commencèrent à prendre de l'ampleur.

Avant que l'étiologie virale ne soit reconnue, diverses appellations lui étaient attribuées : " jaunisse catarrhale aigue, jaunisse épidémique, atrophie jaune aigue du foie ".

Rétrospectivement, il semble probable que l'ensemble de ces appellations incluait les hépatites virales.

Les travaux de MAC CALLUM, HAVENS, et NEEFE en 1944, concernant des tentatives de transmission d'hépatite à des volontaires humains, leur permirent de conclure à l'existence de deux types distincts d'hépatite, correspondant à une dualité virologique probable (81).

D'une part, l'hépatite épidémique, ou infectieuse, IH, dite aussi hépatite à courte incubation, due à un agent infectant d'origine virale A, excrété dans les selles et transmise par voie fécale-orale aux personnes vivant en contact proche avec le sujet atteint.

D'autre part, l'hépatite sérique ou du sérum homologue SH, caractérisée par une période d'incubation plus longue et initialement considérée comme transmise uniquement par voie parentérale (transfusion sanguine, plasmathérapie) également induite par un agent viral : virus B (tout comme l'hépatite IH).

Rapidement, certains chercheurs trouvèrent illogique d'affirmer qu'un agent transmissible seulement par le sang ou le matériel utilisé puisse dans un premier temps, se loger chez l'homme, et ne devenir pathogène que dans un second temps.

Il faut attendre 1958, pour voir l'équipe de Murray, Ward, Giles et Krugman entreprendre la poursuite continue d'études sur "l'histoire naturelle et la prévention des hépatites virales ".

A la base de tous les travaux actuels, est la découverte d'un homme de génie, B.S. Blumberg, dont les recherches étaient orientées d'abord vers l'isolement de divers allotypes de bêta lipoprotéines sériques.

C'est le hasard qui, en 1961, mit Blumberg et Allison sur la piste de l'Antigène Australie et donna une dimension nouvelle aux travaux concernant les hépatites virales.

En effet, pour isoler de nouvelles spécificités de bêta lipoprotéines humaines, ils étudièrent systématiquement des échantillons de sérums d'hémophiles polytransfusés vis à vis d'un panel de sérums de sujets apparemment normaux et appartenant à des races différentes.

En 1963, Blumberg découvrit pour la première fois dans le sérum d'un de ces hémophiles polytransfusés, un anticorps ayant le pouvoir de former un arc de précipitation en immunodiffusion bidimensionnelle avec un antigène contenu dans un seul sérum du panel : celui d'un sujet Australien, et absent des 24 autres. Par référence à la nationalité du sujet en question, il appela cet antigène AUSTRALIA.

Mais ce nouvel antigène, d'abréviation Au_1 , que Blumberg considérait comme étant transmis génétiquement (et qui lui faisait appeler les sujets ne le possédant pas Au_0) lui apparut particulier dès le départ : il n'avait ni les caractères électrophorétiques, ni la densité basse, ni les affinités tinctoriales des antigènes des bêta lipoprotéines exprimant des systèmes d'allotypes alors connus.

En effet, en électrophorèse sa migration se faisait dans le sens du courant, vers l'anode, comme celle d'une alpha globuline.

Sa densité était supérieure à 1.21-1.23 en ultracentrifugation (1966), c'est à dire plus dense que les lipoprotéines de faible densité, mais moins dense que la plupart des protéines sériques.

L'arc de précipitation formé avec l'anticorps correspondant ne se colorait que très faiblement au Noir Soudan (colorant des lipides) ce qui aurait dû être s'il s'était agi d'une lipoprotéine.

Par contre cet arc prenait très nettement la coloration par l'azocarmin (spécifique des protéines).

Enfin, il y avait réaction de non identité, prouvée par le croisement des deux arcs de précipitation formés lors de la mise en diffusion dans un gel d'agarose, d'un sérum contenant l'anticorps anti lipoprotéine d'une part, d'un sérum avec l'anticorps anti Australia d'autre part, face à un sérum contenant à la fois les deux antigènes correspondants.

Blumberg chercha alors à connaître la répartition de cet antigène particulier dans diverses familles, et populations car il était toujours orienté vers le problème d'une transmission génétique hautement probable. L'analyse statistique qu'il fit, lui permit de noter que la fréquence de l'antigène Australia était très faible en ce qui concerne la population bien portante des Etats Unis (où elle est de l'ordre de 0,1%) par opposition à certaines régions du globe correspondant à la ceinture tropicale, où elle pouvait atteindre 20% de la population. (Par exemple au Pérou).

L'étude de la répartition familiale faite sur une famille israélite et sur certaines communautés des Iles Philippines et du Pérou, lui sembla compatible avec l'hypothèse d'une transmission génétique selon un mode autosomique récessif (à l'inverse des autres systèmes protéiniques connus qui se transmettent selon le mode dominant).

Blumberg proposa alors l'idée suivante : le phénotype Au_1 appartiendrait aux sujets homozygotes alors que les sujets hétérozygotes présenteraient le phénotype Au_0 .

Poursuivant leurs recherches, Blumberg et Coll. travaillèrent sur une série de sujets atteints de diverses formes de leucémies. Ils détectèrent chez 14 à 18% d'entre eux la présence de Au_1 , ce qui leur fit envisager une relation entre les deux éléments.

L'antigène Australia serait-il le support précoce d'une leucose ou bien les individus le possédant seraient-ils prédisposés à une atteinte hématologique ? (24).

Mais ils s'étonnèrent de trouver Au_1 présent dans 26% des cas chez les sujets atteints de lèpre lépromateuse. (23).

Par la suite, ils trouvèrent la fréquence la plus anormalement élevée de sujets porteurs de caractère Au_1 , chez des enfants atteints de trisomie 21, vivant en collectivité, en institution spécialisée. (22).

Ces chercheurs avaient été amenés à y faire leur étude, car ils connaissaient la relation fréquemment établie entre l'existence d'un syndrome de DOWN et la survenue d'une leucose aigue.

Ils notèrent également que dans cette collectivité se développaient des épidémies d'hépatite virale fruste.

Enfin, lorsqu'ils s'aperçurent en 1967 que l'antigène Australia était présent de façon indiscutable dans le sérum de 20% de sujets (hémophiles ou thalassémiques) qui présentaient, ou avaient présenté, une hépatite virale aigue, la relation fut établie définitivement : l'antigène Australia serait associé aux virus des hépatites, et sa présence pourrait s'expliquer par l'introduction du virus lors de transfusions répétées, dont ces sujets particuliers sont l'objet.

Ceci fut confirmé, en 1968, par les études de Prince à New York qui parvint à détecter un antigène qu'il nomma SH antigène identique immunologiquement à l' Au_1 de Blumberg, chez des sujets en incubation d'hépatite virale sérique ceci avant même l'élévation du taux des transaminases.

Mais Prince affirma ne retrouver cet antigène SH que chez des sujets atteints de la forme sérique de l'hépatite virale, à la différence de Blumberg.

Blumberg, en effet, rapportait la présence de Au_1 chez 58% des sujets présentant une hépatite sérique, mais également chez 38% des patients atteints d'hépatite infectieuse.

WRIGHT et VIERUCCI eux aussi retrouvent l'antigène Australia dans les deux formes d'hépatite virale aiguë, avec pourtant une nette prédominance dans la forme sérique.

WRIGHT : 49% . 25% (186) VIERUCCI : 37% . 7% (181).

La même année, des auteurs américains, GÖCKE, GREENBERG et KAVEY (qui détectent Au₁ chez 80% des malades sans discrimination) ainsi que des chercheurs Japonais OKOCHI et MURAKAMI démontrent que l'utilisation thérapeutique de sang total, connu à l'origine comme étant porteur d'antigène Australia, est susceptible d'induire l'apparition de Au₁ chez les receveurs, avec une hépatite virale clinique ou infra clinique et perturbations biologiques.

Parallèlement, 1967, l'équipe de KRUGMAN et GILES, (68) étudiant de façon suivie plusieurs sujets à Willowbrook parvenait à observer la survenue de deux atteintes successives d'hépatite chez un même patient, alors que l'on pouvait raisonnablement écarter la possibilité d'une rechute de la maladie initiale.

Ceci leur permit déjà d'envisager la possibilité de deux variétés d'hépatite virale ne conférant pas d'immunité croisée, se rapportant à une dualité virologique.

Pour confirmer cette notion de dualité clinique et virologique KRUGMAN, GILES et PRINCE firent une étude audacieuse et moralement discutable, mais d'intérêt scientifique certain sur ces enfants institutionnalisés pour retard mental à l'école de Willowbrook : (97)

Ils inoculèrent des enfants, entrant pour la première fois dans une collectivité, avec un échantillon de pool de sérums (de malades atteints) d'hépatite virale.

Ils constatèrent alors deux types distincts de maladie : clinique, biologique et immunologique.

Le premier, nommé MS₁, se rapproche de l'hépatite infectieuse à courte incubation.

Le second, nommé MS₂, identique à l'hépatite sérique à longue incubation.

Les enfants ayant eu une hépatite IH furent de nouveau inoculés plusieurs mois après avec le même pool de sérum, mais s'ils firent cette fois une hépatite, elle fut à longue incubation.

Les sérums prélevés lors d'une hépatite à courte incubation et inoculés à d'autres enfants sains ne provoquèrent que des hépatites IH ou MS_1 , alors que ceux prélevés lors d'une hépatite à longue incubation et inoculés de la même façon, n'induisirent que des hépatites SH ou MS_2 .

Donc, il n'y a pas d'immunité croisée entre ces deux atteintes virales, alors que chacune d'elles semble conférer une immunité homologue.

Pour établir une corrélation entre l'antigène Australia Au_1 de Blumberg, l'antigène SH de Prince, et les types MS_2 et MS_1 de Krugman et Giles, ces auteurs étudièrent 41 sujets atteints d'hépatite MS_1 et 34 sujets avec hépatite MS_2 en leur prélevant en série et régulièrement des échantillons de sérum :

L' Au_1 de Blumberg fut trouvé chez 33 patients, soit 97% des cas d'hépatite MS_2 mais ne fut jamais retrouvé dans les cas d'hépatite MS_1 (sauf lorsque l'épidémie était due au virus MS_2).

Dès ce moment, Krugman et Giles en vinrent à soulever le problème de la possibilité de transmission pour le type MS_2 par une voie autre que parentérale exclusive.

Actuellement, chacun s'accorde à reconnaître que l'antigène Australia de Blumberg Au_1 , l'antigène SH de Prince, l'hépatitis antigen de Gocke et le type MS_2 de Krugman et Giles semblent recouvrir un seul et même "élément" auquel on attribue dès lors le terme "d'antigène associé aux hépatites" ou "Hepatitis Associated Antigen" HAA qui a été adopté dans l'ensemble de la littérature.

L'association spécifique de HAA avec l'hépatite sérique prouvée par ces travaux est donc la confirmation de rapports plus anciens établis par Prince et Giles.

Les résultats de publications antérieures qui suggéraient que HAA était également associé à l'hépatite infectieuse ne peuvent être retenus.

Ce point semble ne plus devoir être controversé bien que les travaux auxquels il fait référence ne puissent s'appuyer sur des tests précis autres que sur l'expérimentation clinique sur volontaires humains.

L'apparent désaccord entre les constatations de Blumberg, Gocke et Barker d'une part et celles de Prince et Krugman d'autre part, en ce qui concerne la prévalence d'HAA dans les deux types d'hépatites, peut provenir d'un certain nombre de facteurs :

1) en premier lieu, de la difficulté d'étiqueter infectieuse ou sérique une hépatite clinique. Les patients étant classés dans le cadre IH en l'absence d'anamnèse d'inoculation parentérale de sang ou dérivés sanguins, tandis que l'on range systématiquement les autres dans le groupe SH si la survenue de l'hépatite a été précédée de l'utilisation d'un matériel potentiellement infectant.

Le problème est doublement complexe puisque l'on est en mesure d'affirmer actuellement que chacun des deux types d'hépatite est susceptible d'être contracté soit par voie orale, soit par voie parentérale.

C'est pourquoi il ne faut pas oublier que les patients considérés comme ayant une hépatite IH peuvent avoir en fait une hépatite SH contractée par contact direct, et que les cas rapportés comme HAA + lors d'une hépatite IH peuvent en fait représenter des cas non diagnostiqués d'hépatite SH.

2) En second lieu, il faut noter l'importance du caractère précoce et transitoire d'HAA dans les hépatites aiguës ouvertes, qui peut expliquer la variation de fréquence selon la date de prélèvement dans la course de la maladie. Et si certains auteurs ont pu trouver plus de 90% d'HAA dans des hépatites SH, c'est que la recherche en fut systématique et répétée plusieurs fois par semaine dès après le contagé.

3) Enfin le matériel et les méthodes utilisés pour la détection d'HAA peuvent être eux même incriminés pour expliquer l'apparente discordance entre les résultats des différents auteurs.

D'une part le réactif ou antisérum, c'est à dire l'anticorps de référence utilisé pour détecter l'antigène, s'il est d'un titre trop faible ou non standardisé, peut donner des résultats faussement négatifs, étant insuffisamment puissant pour mettre en évidence un antigène de taux limite.

D'autre part, la méthode initialement utilisée ID ou EID est influencée par la constitution des gels d'agarose, l'espacement des puits, la vitesse de migration électrophorétique.

D'autres méthodes plus fines sont actuellement employées, nous y reviendrons plus loin.

RECHERCHE D'ANTIGENE DANS LES HEPATITES IH

Trois épidémies d'hépatite à courte incubation ont été observées parallèlement en Italie par Del Prete et en Angleterre par Sherlock, en Septembre 1970 (51).

Elles ont permis d'identifier un nouvel antigène appelé EHAA : Antigène associé à l'hépatite épidémique ", à l'aide d'un anticorps présent dans le sérum d'un sujet italien polytransfusé pour anémie aplastique, et n'ayant jamais eu d'hépatite franche.

Ce sujet possédait à la fois un anticorps réagissant avec HAA et EHAA.

L'incidence de HAA et de EHAA a été déterminée en étudiant, dans les deux premières semaines de la maladie, le sérum des patients touché par ces épidémies, et les résultats en sont consignés dans le tableau suivant.

Lieu d'étude	Nb. de sujets testés	Nb. de sérums EHAA+	%	HAA
Milan	32	29	91	-
Lucques	23	15	65	-
Tilbury	72	39	54	-

Les résultats, constamment négatifs pour la recherche d'EHAA, sont en accord avec les expériences de Prince et Krugman confirmant qu'il y a au moins deux formes d'hépatite immunologiquement distinctes, dont le type sérique conserve l'exclusivité en ce qui concerne la fréquence d'HAA.

Le nouvel antigène EHAA est trouvé dans la phase aigue de la maladie et disparaît avec la guérison clinique.

EHAA n'a pas été trouvé chez 200 sujets témoins, non plus que chez 50 patients atteints de maladies virales diverses.

Del Prete et Costantino n'ont trouvé qu'un seul sujet donneur de sang positif pour EHAA sur 500 donneurs testés.

Le développement de ce nouvel antigène chez les receveurs polytransfusés, semble être beaucoup moins fréquent que celui de HAA, bien que la dimension de l'étude effectuée soit limitée, et il serait intéressant de pouvoir comparer les résultats obtenus par Del Prete et Sherlock à d'autres études statistiques facilement réalisables dans les nombreuses collectivités d'enfants régulièrement affectées par la survenue d'épidémies d'hépatite surement infectieuse, si l'on s'est préalablement assuré de l'absence d'HAA dans le sérum des sujets atteints.

Les travaux effectués par Del Prete et Sherlock montrent que EHAA serait labile à -25°C et ne tolère pas le stockage à cette température pendant plus de 5 mois.

Cependant, l'agent infectant de l'hépatite infectieuse pourrait être présent dans un flacon de sang frais. (53).

La caractérisation moléculaire de ce nouvel antisérum montre que l'activité anticorps est localisée parmi les globulines IgM.

Melnick et Boggs (120) ont pu isoler, à partir du sérum d'un patient ayant une hépatite infectieuse aigue, développée 4 semaines après inoculation de sérum contenant MS, un agent produisant un effet cytopathogène sur un clone de cellules d¹étroit 6 et une interférence avec les Echovirus II dans les cultures de cellules rénales humaines et simiennes.

5 volontaires reçurent le plasma contenant le virus par voie orale et développèrent une hépatite.

Le virus peut de nouveau être isolé en cellule Détroit 6 à partir des sérums de 4 de ces volontaires.

Seul le premier patient développa des anticorps neutralisants l'effet cytopathogène et l'agent interférant.

En conclusion, il semble que HAA ne soit pas le seul antigène en relation avec les hépatites virales, puisque EHAA existe, mais qu'une multiplicité d'antigènes responsables pourrait finalement devenir apparente.

La recherche de l'anticorps se fait selon le même principe, en plaçant dans le trou central l'antigène réactif de référence, et les sérums à tester dans les trous périphériques.

Les plaques sont alors laissées en atmosphère humide à température ambiante, et sont lues à l'aide d'un éclairage latéral sur fond noir, toutes les 24 heures pendant 5 jours.

Les avantages de cette méthode sont :

Sa simplicité, combinée à une économie d'antisérum réactif et la détection de la communauté antigénique.

Les inconvénients sont :

Le délai d'obtention d'une réponse positive qui peut n'apparaître qu'au bout de 72 heures.

Son insensibilité relative, car de grandes quantités d'antigène sont nécessaires pour produire une ligne de précipitation visible.

Des amas d'antigène peuvent exister dans le sérum et être de trop grand calibre pour migrer à travers le gel d'agarose . (Cossart et Field 71).

De faux positifs sont parfois provoqués par des précipités non spécifiques de lipoprotéines en agarose, qui deviennent difficiles à interpréter. (Gardner et Rosenberg 69).

Cette technique ne permet de détecter que 20% à 40% des donneurs de sang porteurs de HAA. (Prince et Burke).

2) Immunodiffusion radiale

Technique de Mancini : L'anticorps est incorporé au gel d'agarose.

3) Technique de Laurell

L'anticorps est également incorporé au gel d'agarose et il est soumis à une électrophorèse. L'élévation du pic de précipitation est proportionnelle à la teneur en antigène.

Cette technique permettrait une estimation quantitative de l'antigène.

4) Electro Immunodiffusion (E.I.D.)

ou Immuno Electrophorèse

Initialement décrite et utilisée par Pesendorfer, Krassnitsky et Wewalka, en 1970, et reprise par Gocke, Prince et White, elle est aussi nommée : Electrophorèse à contre courant, immuno électrophorèse et " cross over " électrophorèse.

Cette méthode est basée sur le fait que l'antigène Australie possède une mobilité électrophorétique de la classe des α_2 globulines qui migrent dans le sens du courant vers l'anode, tandis que l'anticorps correspondant de la classe des IgG, migre dans la direction opposée par endosmose.

Ainsi, antigène et anticorps sont mobilisés ensemble et une ligne de précipitation se produit rapidement.

Ce principe de base est utilisé au CNTS Paris selon la méthode de Pesendorfer modifiée :

- tampon véronal acétate 0,05 M, pH 8,6(bacs et gels)
- agarose à 1%, épaisseur 2 millimètres.
- puits de 4mm de diamètre, distants de 10 mm de centre à centre.
- plaques de 14 cm sur 18 cm permettant d'étudier 80 sérums (4séries de 3 fois 20 puits).
- migration sous 7 volts/cm pendant une heure.

L'électro immunodiffusion, grâce à sa rapidité de réponse (maximum 2 heures), a une sensibilité que l'immunodiffusion simple, à la possibilité de détecter en même temps Antigène et Anticorps et ceci sur une grande échelle (dépistage en série), est une des techniques les plus appréciables et qui a été adoptée par un grand nombre de centres de transfusion. français et étrangers.

5) Nous ne ferons que citer l'électro précipitation en acétate de cellulose, qui remplace le gel d'agarose, et est imbibée d'anticorps réactif, méthode décrite par Saravis qui ne présente pas d'avantages apparents par rapport à la précédente.

II. TECHNIQUE DE FIXATION DU COMPLEMENT.

Cette méthode largement utilisée par les immunologistes a été appliquée à la recherche de l'Antigène Australie par Shulman et Barker en 1969 (148), par Purcell et par le CNTS (163).

Le principe repose sur la propriété qu'ont les réactions Antigène-Anticorps de fixer et d'activer le complément.

Le sérum à étudier est mis à incuber avec le réactif et du complément de cobaye à titre connu, le complément résiduel est détecté par un système révélateur constitué d'hématies de mouton sensibilisées par un anti-sérum de lapin, anti hématies de mouton.

Si le sérum contient l'antigène, le complément est consommé par la réaction Antigène-Anticorps et n'est plus disponible pour visualiser l'hémolyse des hématies indicatrices.

S'il y a hémolyse, il n'y a pas eu consommation du Complément resté libre et la réaction est négative.

La méthode de Purcell est la suivante :

Des sérums non dilués sont chauffés à 56°C pendant 30 mn et testés à dilutions croissantes (1/2 à 1/6 ou plus) pour rechercher la présence de l'antigène ou de l'anticorps 4 à 8 unités d'antigène ou d'anticorps et exactement 1,7 unités de Complément sont utilisées.

Le mélange est incubé à 4°C.

Le test de fixation du Complément est beaucoup plus sensible que les méthodes précédentes : 100 ou 200 fois pour la détection de l'antigène et 20 à 40 fois pour l'anticorps.

Cette technique est la seule à pouvoir détecter la présence de COMPLEXES ANTIGENE-ANTICORPS par mesure de l'activité anti-complémentaire du sérum considéré.

Un inconvénient de cette méthode est la survenue du phénomène de prozone pour les sérums fortement positifs, qui est révélé lors de la dilution des sérums à tester. D'où la nécessité d'utiliser des rangées de dilution croissante d'Ag et d'AC pour éviter que l'excès d'Ag ne produise une réaction apparemment négative.

III. IMMUNO-ADHERENCE

Mise au point par Okochi au Japon en 1970, cette méthode repose sur un principe assez simple :

Un sérum contenant l'antigène forme avec un sérum réactif, contenant l'anticorps spécifique (connu) un complexe qui, en présence du composant C_3 du Complément, agglutine les hématies humaines O Rh+ non sensibilisées.

Cette technique très sensible, capable de détecter des taux d'antigène très faibles, est cependant assez compliquée à réaliser sur le plan pratique.

IV. METHODE D'HEMAGGLUTINATION

Le principe de cette méthode, utilisée par Vyas et Shulman, repose sur l'agglutination par l'anticorps spécifique, s'il est présent dans le sérum étudié, d'hématies revêtues d'antigène purifié. (184).

Le dépistage de l'antigène Australie consiste à rechercher l'inhibition de cette hémagglutination, en neutralisant l'anticorps connu par le sérum suspecté antigénique.

Lorsque la réaction est positive pour l'Ag Au, on observe une ligne d'hématies non agglutinées qui descend du centre du trou vers le bas ; la plaque sur laquelle est étudiée la réaction étant inclinée selon un angle de 60° pendant 15 à 20 minutes avant la lecture.

Cette technique, réservée aux laboratoires de recherche, est 2000 fois plus précise que l'immuno diffusion pour la recherche de HAA, et 5000 fois plus précise pour la recherche de l'anti-HAA.

Le seul problème est d'obtenir en assez grande quantité, l'antigène purifié, préparé à partir de plasma HAA+ et destiné à recouvrir les hématies, pour la détection de l'anticorps.

Mais il est stable à $+5^\circ\text{C}$ et les hématies recouvertes peuvent être conservées assez longtemps avec de la glyceraldéhyde (Vyas).

V. RADIO IMMUNO ESSAY

La méthode a tout d'abord été décrite en 1970 (185) par Walsh, à la suite de son utilisation par Yalow et Berson pour le dosage de l'insuline (en 1960), puis reprise par Amouch et Drouet (10).

D'abord lorsque l'utilisation des méthodes courantes donnaient des résultats limites, puis de manière systématique, pour la recherche de HAA dans les pools de plasma et les dérivés sanguins, où cet antigène pouvait se trouver fortement dilué.

Le principe de la méthode est basé sur la compétition vis à vis d'un anticorps donné entre un antigène traceur marqué par un élément radio actif, l'iode 125, et un antigène identique présent dans l'échantillon examiné.

L'équilibre entre l'anticorps spécifique et les deux types d'antigène aboutit à la formation de complexes Ag-AC marqués et non marqués, les deux réactions se faisant selon des constantes d'association K_1 et K_2 .

Pour que la réaction de compétition soit significative, il faut que ces constantes soient les plus proches possibles, donc que les antigènes soient pratiquement identiques.

Les réactions suivent à la fois et la loi de dilution isotopique et la loi d'action de masse.

Les quantités d'anticorps et d'antigène marqué restant constantes, toute augmentation de la quantité d'antigène non marqué dans le milieu de réaction entraîne une réduction de la quantité d'antigène marqué qui se lie à l'anticorps.

Cela s'exprime sous forme d'un rapport entre la quantité d'antigène marqué lié (bound), et la quantité de ce même antigène marqué libre (free), soit B/F.

Pour que le dosage radio-immunologique se fasse dans de bonnes conditions, il faut que, dans le système initial antigène marqué-anticorps, ce dernier soit pratiquement saturé, c'est à dire que la quantité d'antigène marqué soit en excès par rapport à la quantité d'anticorps présent dans l'antisérum réactif spécifique.

On établit tout d'abord une courbe standard, après incubation à 4°C pendant 3 jours ou à 37° pendant 24 heures, en notant l'évolution des valeurs B/F en présence de quantité croissante d'un HAA de référence.

La courbe standard établie, il suffit pour évaluer la quantité d'HAA éventuellement présente dans un échantillon examiné, de rapporter à cette courbe la variation du B/F obtenue par addition d'une certaine dilution de ce sérum.

La recherche des anticorps anti-Australia n'est pas une réaction de compétition, on n'introduit pas de sérum AC+, mais il est remplacé par du tampon.

Les résultats sont exprimés sous forme d'un rapport entre la radioactivité liée (bound) et la radioactivité totale.

Cette technique est 10 000 fois plus sensible pour la détection de l'anticorps anti-Australie que l'immunodiffusion et 2 fois plus précise que l'hémagglutination. De plus, elle n'utilise que très peu de réactif antigène marqué.

Mais elle est plus longue et moins précise que l'inhibition de l'hémagglutination pour la recherche de l'antigène. Elle est aussi plus compliquée.

VI. REACTION AU LATEX

VII. REACTION A LA BENTONITE

Nous ne ferons que citer ces deux méthodes qui sont actuellement à l'étude.

B. IMMUNOFLUORESCENCE

--:--:--:--:--:--:--:--:--

Millman et coll. (123) ont décrit une technique qui emploie un anticorps fluorescent, marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine pour détecter HAA dans les cellules hépatiques prélevées par ponction biopsie chez des sujets atteints d'hépatite HAA +.

L'anticorps marqué mis au contact des cellules se retrouve à l'intérieur et à la surface des noyaux des hépatocytes, sous forme de granules fluorescentes considérés comme spécifiques d'HAA.

Le même groupe de chercheurs a décrit des granulations spécifiques d'HAA dans la moelle osseuse, dans la rate (spleen) et dans l'intestin de quelques sujets. (46).

Chez d'autres patients, qui n'avaient pas HAA dans le sang, la ponction biopsie a montré la présence de granules fluorescents spécifiques au niveau du foie.

Cette technique semble difficile à exécuter systématiquement mais présente un intérêt certain. (voir chapitre spécial).

C. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

--:--:--:--:--:--:--:--:--

Tous les sérums HAA + contiennent des particules virus-like à la description desquelles nous consacrerons un chapitre particulier.

Cependant, disons d'emblée que, alors que les tests sérologiques sont limités par la rareté des antisérums humains, par leur titre inégal et non standardisés, le microscope électronique est intéressant car la seule préparation à faire est une ultracentrifugation associée à une simple coloration négative.

La microscopie électronique est également de grande valeur pour l'étude des sérums dont les tests sérologiques sont revenus négatifs, car elle permet de visualiser les complexes antigène-anticorps circulants, non détectables sinon par l'existence d'une activité anticomplémentaire du sérum.

D. SOURCE D'ANTISERUM

[illegible]

Les recherches sont faites à l'aide d'antisérum de sujets polytransfusés humains qui sont la meilleure source d'AC de haut titre fixant et précipitant le complément.

En France et en Angleterre, la proportion de tels sujets avec anticorps anti Australie, est faible : 0,4% en France, 1% en Angleterre par rapport aux hémophiles traités aux Etats Unis : 30% (Shulman et Barker) ce qui explique la difficulté de se procurer des antisérums valables, et ce, de façon continue.

Tous les antisérums ont à la fois les propriétés de précipiter et de fixer le complément, cependant certains d'entre eux peuvent être meilleurs pour l'un des types de tests que pour un autre.

Des sérums animaux ont été obtenus en petites quantités : Melartin et Blumberg en 1966 ont décrit une méthode pour immuniser des lapins.

Une technique plus élégante a été proposée par Holland, Purcell et Gérin en 1970 : ils utilisent un antigène purifié par plusieurs passages en colonne de chlorure de Césium, puis centrifugation en sucrose, pour stimuler la formation d'anticorps anti HAA chez le cobaye.

Raunio, London, Sutnick et Blumberg (1970) ont obtenu la production d'anticorps dans le liquide d'ascite de la souris.

Des anticorps de haute qualité pour la fixation du complément ont été trouvés chez des chimpanzés qui avaient été immunisés pour une autre raison avec du sang d'un chimpanzé contenant par inadvertance de l'HAA (Shulman et Barker 1970) (149).

Des antisérums similaires ont été obtenus par Lichter (110) en 1969 chez des chimpanzés étudiés en immunisation intentionnelle avec de l'HAA partiellement purifié, car ses antisérums sont aussi spécifique pour HAA que ceux d'origine humaine (d'après Shulman et Barker) mais Cossart pense qu'ils contiennent aussi des anticorps anti protéines sériques humaines et nécessitent une adsorption avant utilisation.

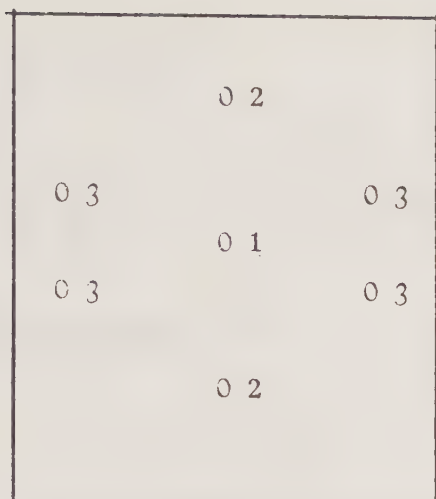
De nouvelles recherches pour obtenir des anticorps réactifs standardisés, sur animaux, sont en cours au CNTS Paris (sur chèvre ?).

TECHNIQUE	SENSIBILITE		TEMPS REQUIS	OBSERVATIONS
	HAA	Anti-HAA		
Agar gel I.D. Agarose	1 2	1 . 5 2 . 10	24.72 h	Le plus communément utilisé; pas assez sensible
E.I.D.	10	10	2 h	Teste Ag et AC simultanément; assez sensible pour l'utilisation en série
F.C.	100 200	20 40	4 h	Sensible pour la détection en série, peut être automatisé. Unique pour détecter les complexes circulants
I.H.A	100 200	20 40	4 h	Très sensible pour la détection de l'Ag, peut être utilisé en série et automatisé
R.I.E.	100 200	10 000	120 h 140 h	Semble la plus sensible pour détecter les AC, trop long, trop compliqué pour l'utilisation en série

I.D. : Immuno-diffusion E.I.D. : Electro-immuno-diffusion

F.C. : Fixation du complément

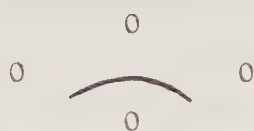
I.H.A. / Inhibition de l'hémagglutination R.I.E. : Radio-immuno-essai



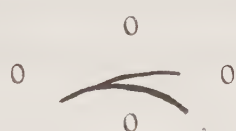
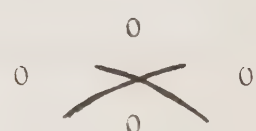
1. AC connu

2. Ag de référence

3. Sérum à tester



Identité totale

Identité partielle
(Spur ou éperon)

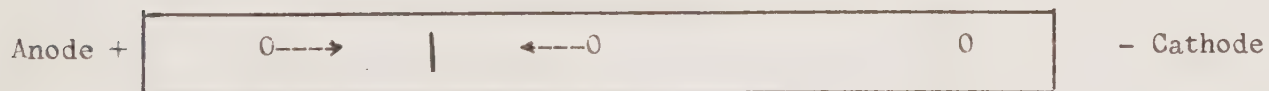
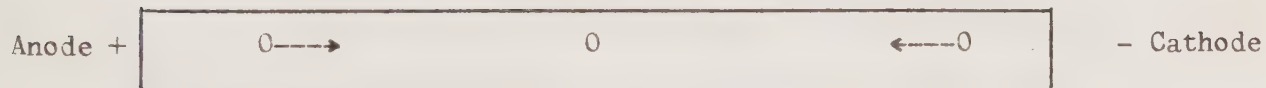
Non Identité

IMMUNO-DIFFUSION

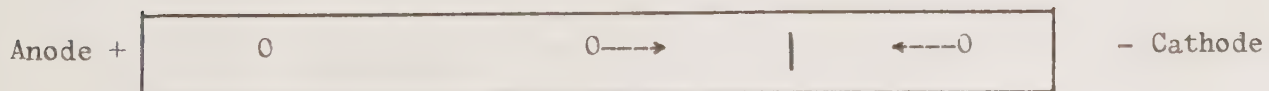
AC réactif

Sérum à étudier

Ag réactif



Antigène Positif



Anticorps positif

ELECTRO-IMMUNO-DIFFUSION

Observation I

L'enfant Ren... Olivier est hospitalisé à Gonesse à l'âge de 2 jours pour : Maladie Hémorragique du nouveau né , extériorisée par Hématémèse et Rhinorrhagie , le 25/4/71.

* Antécédents :

Grossesse maternelle : Primipare, II^e geste, 27 ans

- Une F.C. provoquée en 1969
- Au 3^e mois, découverts, lors d'un dépistage systématique, d'une tuberculose pulmonaire, et mise sous traitement Rifadine, Rimifon.
- Au 7^e mois, quelques malaises, mais pas d'hypertension artérielle, ni oedèmes ni albuminurie.

Accouchement : A 8 mois et 1 semaine, par siège décomplété, avec rupture de la poche des eaux 7 heures avant l'accouchement, liquide amniotique clair.

APGAR 9/10 à 1 et à 5 minutes . Poids de naissance 3 260 g.

* A l'arrivée à Gonesse : le 25/4/71 à 18h : Saignements bouche, nez, ombilic, hématémèse et hématurie. P : 2 950 g

Examen somatique et neurologique normaux, mais l'enfant présente quelques trémulations.

Il reçoit 2,5 mg de Vitamine K₁ et 3,5 ml de PPSB

* Pendant l'hospitalisation :

Les prélèvements montrent :

Taux de prothrombine : 10% NFS : 5 090 000 GR Hb : 14,9
Ht : 48% 14 000 GB Pn 47 Lympho 51 Mono 1 Plaquettes 225 000
Calcémie : 86 mg/l Glycémie : 0,64 g/l

Le 26/4/71 : Hématome des bourses et méloéna. De nouveaux prélèvements montrent : T.P. inférieur à 12% NFS : 3 900 000 GR Hb : 14,1

7 500 GB 220 000 Plaquettes

L'enfant reçoit une nouvelle injection de PPSB (3,5 ml) à 12h, associée à 2,5 mg de Vitamine K₁.

Le 27/4/71 : Arrêt des manifestations hémorragiques. T.P. 100%

Le 28/4/71 : Arrêt de la Vitaminothérapie K₁

Le 18/6/71 : L'enfant part en pouponnière, en raison de la bacillose maternelle, après avoir reçu le BCG.

Le séjour est marqué par deux épisodes diarrhéiques (Coli pathogène 26 B₆ et 119 B₁₄)

Le 27/7/71 : soit 93 jours après le traitement de la maladie initiale, l'enfant présente un ICTERE, apparu après deux clochers fébriles, avec urines foncées, selles décolorées, hépatomégalie débordant de 3 travers de doigt le rebord costal.

L'enfant est en bon état général, pèse 5 500 g et a un appétit conservé.

Les prélèvements montrent :

Bilirubine totale : 49 mg/l

Taux de prothrombine : 84 %

Transaminases : SGOT 148

SGPT 135

Thymol : 42

Protides : 67 g/l

* Hospitalisation à Trousseau: Le 29/7 /71, l'enfant est transféré de la pouponnière à l'Hopital Trousseau.

Son état clinique est bon, les examens biologiques montrent :

Bilirubine totale : 31 mg/l

Taux de prothrombine : 50 %

Transaminases : SGOT 160

SGPT 280

Taux de Proaccélérine : 100 %

Electrophorèse des protides : Albumine 56% Hyper alpha 2 et gamma

Présence de sels et pigments biliaires urinaires

La recherche de l'antigène Australia est faite le 5/8/71 et revient positive pour l'enfant.

Le 7/8/71 : Les parents reprennent l'enfant, contre l'avis médical.

La recherche de l'antigène Australia, faite chez la mère, revient négative.

L'enfant sort donc en ayant toujours son hépatomégalie, des selles décolorées et des urines foncées, des vomissements et des tests biologiques perturbés :

Bilirubine totale : 31 mg/l

T.P. : 100%

Thymol : 47

Transaminases : SGOT 270

SGPT 400

Cholestérol : 2,45 g/l

Il doit recevoir 3 cuillérées à café de Cholartyl par jour.

Le 8/9/71 : L'enfant est revu en consultation, il pèse 6 770 g pour 4 mois $\frac{1}{2}$. L'hépatomégalie persiste, ainsi que la décoloration des selles. Les vomissements sont plus rares.

Le 13/10/71 : Nouvelle consultation, l'enfant va bien, mais conserve une hépatomégalie discrète, avec une légère décoloration des selles. Les transaminases sont normalisées.

Le 17/11/71 : L'enfant va très bien, 3 mois $\frac{1}{2}$ après le début de l'hépatite.

Conclusion : Hépatite virale à antigénémie Australia positive, chez un enfant de 3 mois, ayant été traité à l'âge de 2 jours par fractions coagulantes (PPSB) pour syndrome hémorragique néo-natal, sans transfusion.

La recherche d'une antigénémie Australia et de la présence d'anticorps spécifique chez la mère fut négative.

Observation prêtée obligamment par le Docteur Martinetti (Gonesse) et par le Pr. Polonovski (Trousseau)

Observation II. (Cas personnel)

L'enfant LAM... Stéphanie, née le 9/9/71 est hospitalisée pour ictère grave, le 28/XI/71, à l'Hôpital de Montmorency, à l'âge de 2 mois $\frac{1}{2}$.

* Antécédents :

Grossesse maternelle : VI^e geste, VI^e pare, 37 ans.

- Prise de poids de 15 kg, ayant entraîné quelques troubles veineux des membres inférieurs, traités par Cyclo 3 du 4^e au 8^e mois.
- Dans la fratrie 2^e enfant décédé par atrésie congénitale de l'oesophage.

Accouchement : à terme par siège décomplété avec rupture de la poche des eaux, 4 heures avant l'accouchement, liquide amniotique clair.

APGAR 10/10 à 1 minute. Poids de naissance 3 500g.

* 1^{ère} Hospitalisation à Gonesse (Service du Dr MARTINETTI) à l'âge de 3 Jours pour maladie hémorragique du nouveau-né, extériorisée par un méloena.

* A l'arrivée : Le 12/9/71 Après un méloena à la clinique d'accouchement. Poids 3 200 g.

Examen somatique et neurologique normaux.

A 16h l'enfant reçoit une première injection de PPSB et 10 mg de vitamine K₁. (PPSB : 3,5ml)

Les examens biologiques montrent :

Taux de prothrombine : inf. à 12% NFS : 4 400 000 Hb : 14,2

Ht : 41% 9400 GB Plaquettes : 225 000

Calcémie : 104 mg/l Glycémie : 0,83 g/l

A 20h, l'enfant fait un second méloena lors du contrôle thermique et reçoit une 2^e injection de 3,5 ml de PPSB.

Le 13/9/71 : A 3h du matin, l'enfant refait un méloena ; le taux de prothrombine prélevé la veille étant inférieur à 12%, une 3^{ème} injection de PPSB est prescrite.

Le 16/9/71 : Le TP est à 87%, le syndrome hémorragique est enrayé.

Le 22/9/71 : L'enfant est guérie et sort avec un poids de 3 450 g pour

11 jours.

Le 11/10/71 : L'enfant est revue en consultation ; elle est en bon état général, pèse 3 950 g, mais présente une infection urinaire à colibacilles et pour cette raison est traitée par Négram pendant un mois.

Le 11/11/71 : l'enfant pèse 4 800 g pour 2 mois et va bien.

Le 18/11/71 : Elle est fébrile (39°), vomit et est apathique.

Le 21/11/71 : En raison des vomissements, des pleurs et de la perte de poids croissante, une affection ORL est évoquée par le médecin traitant qui prescrit 6 injections de Pénicilline.

Le 28/11/71 : Elle est revue en ville, par un autre médecin ; la mère a noté depuis 3 jours l'apparition d'un ictère, qui va en s'accroissant. Après avoir subi une paracentèse, blanche, l'enfant est enfin adressée à l'Hôpital de Montmorency le même jour à 23h.

* 2^e Hospitalisation à Montmorency : l'enfant a 2 mois $\frac{1}{2}$ soit 77 jours après le traitement par PPSB.

* A l'arrivée : Elle est franchement ictérique, avec urines foncées, selles blanches, conjonctives jaunes.

Le foie n'est ni palpable ni même percutable, la rate n'est pas perçue. L'enfant est très somnolente, apathique.

Examens Complémentaires :

Bilirubine totale : 170 mg/l conjuguée : 90 mg/l

Transaminases : 280 U.I.

Glycémie : 1,30 g/l (sous perfusion de glucosé)

T.P. : Inférieur à 10%

NFS et Ionogramme sont normaux, mais la réserve alcaline est basse : 42%.

Le 29/11/71 : A 8h l'enfant est très fatiguée, le foie n'est pas palpable et semble atrophique. Une crase sanguine complète est faite par le CDTS (St Antoine) ; avant le prélèvement l'enfant a reçu 20 mg de Vitamine K₁.

De plus un prélèvement est fait pour la recherche d'HAA (qui sera positive le 30/11).

Le même jour à 14h résultats : Facteurs II, V, VII et X tous inférieurs à 10% ; fibrinogène : 1 g/l ; pas d'anticoagulant circulant ; rétraction du caillot : normale.

La bilirubine atteint : 208 mg/l dont 70 mg conjuguée et 138 libre.

Les urines sont envoyées en Anato-pathologie à Lariboisière :

Urines purulentes avec amas de germes, leucocytes altérés, certaines

cellules épithéliales renferment peut-être des inclusions de type viral, mais ne pouvant être affirmées sans coloration de May Grunwald Giemsa. (Dr Boddaert. Hopital Lariboisière).

NFS :

3 460 000 GR 20 100 GB PN : 46% Lympho : 53%
Plaquettes : 260 000/mm₃.

L'enfant à la limite du coma, est adressée dans le service du Professeur Alagille, à l'hôpital Bicêtre, à 18h le même jour.

* 3ème Hospitalisation à Bicêtre :

Le tableau initial s'est complété :

A l'ictère s'ajoute un coma avec grande hypotonie, facteur hépatique, hématomes aux points de piqure, gesticulation pauvre, mydriase bilatérale avec conservation des réflexes photomoteurs.

Trois possibilités sont évoquées :

- Hépatite virale avec atrophie aiguë du foie
- Etat septicémique
- Cirrhose métabolique

La première hypothèse est d'emblée retenue en raison de la cytolyse majeure, de la pureté du syndrome hépatoprive avec effondrement des facteurs de coagulation, et sera confirmée le 1er Décembre par la positivité rarement aussi intense de la recherche d'Antigène Australie effectuée conjointement à Beaujon pour le service du Pr Alagille et à St Antoine sur notre demande. (Résultat positif le 30/11/71).

On décide alors une première exsanguino-transfusion, qui est suivie d'une légère amélioration, tant clinique que biologique, tout en restant dans le cadre de l'hépatite gravissime. (Voir tableau).

Deux nouvelles exsanguino-transfusions seront faites dans les 3 jours suivants, à la suite desquelles semble apparaître une faible régénération hépatique traduite cliniquement par l'impression de palper au creux épigastrique une masse hépatique.

Mais l'enfant reste en situation critique.

Le risque majeur d'évolution fatale fait décider l'essai thérapeutique par le facteur de transfert, ou plutôt par son substrat cellulaire, soit 2 culots de 45 cc de lymphocytes provenant de donneurs ayant fait une hépatite à antigène Australie quelques mois auparavant, et n'étant plus porteurs de HAA, et ceci conjointement à l'exsanguino-transfusion quotidienne.

Ceci fut fait à 3 Jours d'intervalle, au 5^e et 8^e jours d'évolution, selon les possibilités de fabrication du CNTS, et sous couvert de gamma globulines anti-D, en raison de l'incompatibilité rhésus du sang des donneurs (positif) par rapport à celui de l'enfant (négatif).

Au 8^eme jour d'évolution, se posa le problème d'une thrombose de la veine cave inférieure, au dessus de la jonction iliaque.

— Pour l'expliquer, il y a bien la présence du cathéter in situ, mais aussi la possibilité d'une surcharge plaquettaire, car les culots de lymphocytes n'avaient pu être totalement débarassés des autres éléments de la lignée sanguine.

On décida alors la pose chirurgicale d'un cathéter intra-cardiaque (par la crosse de la veine basilique droite jusque dans l'oreillette droite).

L'état de l'enfant toujours stationnaire nécessita la mise sous monitoring.

Au 10^eme jour de l'évolution, l'enfant décède brutalement, en bradycardie rebelle à tout traitement.

Une biopsie du foie post-mortem a montré un aspect de nécrose hépatique considérable, avec espaces portes modérément hypertrophiés contenant de nombreux lymphocytes. La rétention biliaire est importante, et cette histologie correspond à ce qui est observé dans les ictères graves.

Conclusion : Au total, nécrose hépatique suraigue, chez une enfant de 2 mois et demi, ayant été traitée à la naissance par fraction coagulante (PPSB) sans aucune transfusion pour maladie hémorragique du nouveau-né.

Aux exsanguino-transfusions répétées a été adjoit un essai thérapeutique par le Facteur de transfert qui dans ce cas n'a pu être concluant.

Jours d'évolution	29/XI	30/XI	1/XII	2/XII	3/XII	4/XII	5/XII	6/XII	7/XII	8/XII
Foie (clinique)	0	0	0	+	+	+	+	++	+++	+++
Quick	inf. à 10%	44%	inf. à 10%	15%	inf. à 10%	inf. à 10%	inf. à 10%	inf. à 10%	inf. à 10%	inf. à 10%
S.G.P.T.	180	25		43	20	20	5	25	4	
NH ₄ (mg/l)			10	1,65	2,70	1,80		3,06	1,27	1,95
Protides (g/l)	68	60		47	43	48	45	55	44	33
Fetuiue	0				+	+	-	-		
Antigène Australia	++++				+	+		+		
Exsanguino Transfusion	1000 cc en 65'		850 cc en 45'	850 cc en 60'	500 cc en 45' plus en fin d'EST 45 cc L	700 CC en 60'	950 cc en 60'	L en perfusion lente		

Observation III

L'enfant Lom... Eric, né le 19/3/70, est admis à Hérold le 11/6/70 pour ictère.

* Antécédents :

Grossesse maternelle : mère primipare et primi geste âgée de 23 ans. Grossesse normale. Accouchement à terme. Présentation céphalique, épisiotomie.

P.N : 3 400g.

Admis une première fois le jour de sa naissance pour hématémèse de sang rouge suivie de méloena.

A reçu à ce moment du PPSB (le 19/3). Plus de rejet de sang.

Sort en bon état le 8/4.

Au début de Juin, apparition progressive d'une coloration jaune des téguments. Urines foncées, tachant les couches. Selles décolorées. Peu de troubles digestifs.

* Examen à l'entrée : Poids : 5 kg t aille : 59 cm

Le 11/6/70 : soit 84 jours après le traitement par PPSB, ictère franc généralisé. Bon état général. Pas de déshydratation.

Le foie déborde de 2 travers de doigt, il mesure 9cm sur la ligne mamelonnaire. Rate non perçue.

Le reste de l'examen est normal, sauf quelques micro adénopathies cervicales.

Examens complémentaires à l'arrivée :

Complexe prothrombique : Quick 50% ; F II : 32% ; VII et X : 21 %
V : 67%

Fibrine : 2g10 ; plaquettes : 400 000

Le 20/3/70 : NFS : GR 4440 000

Hb : 16g10

GB : 17 000

Mono : 8%

P.N : 66%

Métamyélo 3%

Lympho : 23%

* Hospitalisation :

Pendant l'hospitalisation, l'évolution fut favorable, malgré une infection pulmonaire intercurrente (le 25/6/70) avec 42 000 GB dont 63 PN, et opacité du lobe supérieur droit.

* Evolution

Favorable, malgré une infection pulmonaire intercurrente sur le plan hépatique :

Le 22/6/70 : Bilirubine à 41 mg/l

Le 1/7/70 : Bilirubine à 6mg/l examen clinique normal

Le 2/7/70 : L'enfant sort du service.

Le 10/9/70 : L'enfant est revu en consultation Bon état général examen clinique normal.

* Conclusion

Ictère par hépatite virale chez un nourrisson de 2 mois et 3 semaines avec présence d'antigène Australie dans le sang.

Avait reçu du PPSB seul à l'âge de deux jours.

L'antigène n'a pas été retrouvé dans un échantillon provenant du même lot que l'ampoule injectée à Eric. (lot n°)

Le sang de la mère, qui n'a jamais eu d'ictère et n'a jamais été transfusée, ne renfermait ni Antigène Australie, ni anticorps anti-Australia.

Conclusion : Faut-il faire systématiquement du PPSB à tout nouveau-né qui rejette un peu de sang, sans anémie, sans effondrement des facteurs II, VII, X?

Observation IV

L'enfant BOD... Farid, né le 5/12/71, est hospitalisé à l'âge de 3 mois et demi, dans le service du Professeur ALAGILLE, pour ictère grave, le 15/3/72.

* Antécédents

Grossesse : Primipare, primigeste, 27 ans.

Au 6^e mois intoxication volontaire ?

Au 8^e mois hémorragie utérine.

Jamais d'ictère, jamais de transfusion.

Accouchement : Normal, à terme, présentation céphalique, poids de naissance 3 800 g . AGPAR : 9

Période néo-natale : A l'âge de deux jours syndrome hémorragique traité par 2 injections de 3,5 ml de PPSB à 24h d'intervalle.

* Hospitalisation

Le 15/3/72 : L'enfant est adressé dans le service du Pr Alagille (Hôpital Bicêtre) par le Pr Lestradet (Hôpital Hérolde).

Ava nt transfert, il a subi une exsanguino-transfusion (la 1^{ère}) sur le vu des premiers examens biologiques :

Complexe prothrombique : II,VII et X : inf à 10% V : 18%

Bilirubine : 195 mg/l Directe 140 Indirecte : 55

Transaminases : SGOT : 510 U SGPT : 600 U

Examen à l'arrivée à Bicêtre :

L'enfant présente un ictère franc, généralisé, cutanéomuqueux avec un syndrome hémorragique disc ret (hématomes aux points de pique, pétéchies disséminées).

Les urines sont foncées, les selles non décolorées.

Il existe une hépatosplénomégalie.

L'état clinique est bien conservé, avec gesticulation riche, cris vigoureux, pas de troubles neurologiques, plutôt agitation.

Au total, il s'agit d'un ictère grave, chez un nourrisson de 3 mois et demi, ictère dont l'origine sérique est affirmée par la présence de l'antigène Australie le 16/3/72 (recherche effectuée au CNTS Paris en hémagglutination par Mme Benamon).

* Pendant l'hospitalisation

Se référant aux tentatives thérapeutiques de Gocke (70) qui a obtenu dans 5 cas sur 8 la guérison, dans un tableau d'ictère grave similaire à celui de cet enfant, il est décidé, en raison du risque majeur d'évolution fatale, de tenter des injections massives de Gamma globulines spécifiques anti-Australie, jointes aux exsanguino-transfusions.

Le 15/3/72 : L'enfant reçoit donc 5 ml de gamma globulines spécifiques hypermimmunes (1ère injection) et 3,5 ml de PPSB.

A la suite de ces injections, l'état clinique de l'enfant est inchangé, plutôt bon, en tout cas non aggravé.

Le 15/3/72 : La crase sanguine montre :

Quick 17%, Facteur V 22%	VII et X 20%	II 32%
Fibrinogène 1,20g/l	Plaquettes 95 000	
Phosphatase Alcalines : 201 U.B.	Bilirubine 168 mg/l	
Floculation perturbée	Ammoniémie 0,96	

Un tracé E.E.G. montre une souffrance diffuse modérée (quelques ondes delta au milieu d'un tracé bien organisé) sans asymétrie avec conscience subnormale.

Le 17/3/72 : Seconde exsanguino-transfusion et injection de 5ml de gamma globulines spécifiques (2è injection)

Une première ponction biopsie du foie est pratiquée

Compte rendu : Nécrose cellulaire importante non inflammatoire, fibrose très lache, cellules hépatiques clarifiées avec noyaux mal colorés et altération cellulaire majeure.

La rétention biliaire est importante.

Le 18/3/72 : L'ictère a nettement diminué d'intensité, l'état de conscience est bon.

Le 19/3/72 : L'antigène Australia n'est plus retrouvé dans le sérum de l'enfant et des traces d'anticorps sont décelables, puis vont aller en croissant.

Le 20/3/72 : Anticorps : 1/10. La 3ème injection de 5ml de gamma globulines spécifique est faite.

Le 21/3/72 : Anticorps 1/20. Une 4ème injection de gamma globulines spécifiques est faite.

Le 23/3/72 : Anticorps 1/40.

Le taux d'anticorps va continuer de croître pour atteindre un 1/160, le 27/3/72, date à partir de laquelle il reste stationnaire à 1/80 puis commence à descendre à 1/20, ce qui nécessitera une 5ème injection de gamma globulines spécifiques (5ml) le 20.4.72.

Le 24/3/72 : Une seconde ponction biopsie du foie est pratiquée qui montre :
" Espaces portes- inflammatoires avec cellules mononuclées, fibrose parenchymateuse intra lobulaire qui semble correspondre aux alvéoles vides de cellules antérieurement nécrosées. Les hépatocytes sont de taille variable, avec légère rétention biliaire.

Extraordinaire transformation avec, à 8 jours d'intervalle, régénération de cellules sans hypertrophie portale, mais avec présence de cellules inflammatoires et fibrose intra-lobulxiaire discrète de remplacement.

Actuellement : Cet enfant va bien, mais n'est pas guéri.

Il conserve une hépatomégalie notable, avec splénomégalie palpable, et léger subictère.

Bilirubine : 42 mg/l

Transaminases : 36 U le 20/4/72

Facteurs du complexe prothrombique : II , V, VII, X supérieurs à 85%

Le problème est de savoir si l'antigénémie ne va pas réapparaître ?

Cet enfant reste en observation, avec contrôle bi-hebdomadaire de son titre d'anticorps anti-Australia.

Une immunofluorescence est actuellement en cours ;

Conclusion :

Nécrose hépatique suraigue chez un enfant de 3mois et demi, ayant reçu à la naissance deux injections de 3,5 ml de PPSB, à l'exclusion de toute autre médication, avec antigénémie Australia. Le complexe prothrombique initial ne laissant guère de doute sur l'évolution spontanée, une tentative de traitement par gamma globulines spécifiques hyperimmunes anti-Australia a été faite, et semble avoir permis pour l'instant une évolution favorable, avec transformation d'une maladie à potentiel évolutif quasiment fatal, en une forme peut-être curable d'une maladie initialement suraigue, par mise volontaire et rapide sur le plan temporel, en excès d'anticorps circulants.

L'immunité active de l'enfant va-t-elle prendre le relai de l'immunité passivement conférée par ce traitement ?

Observation confiée par Monsieur le Professeur D. Alagille, que nous tenons à remercier.

EPIDEMIOLOGIE DE LA VIROSE HAA

$\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$

I. FREQUENCE DE L'HEPATITE D'INOCULATION

II. FREQUENCE DE L'HAA

- Selon l'âge
- Selon le sexe
- Selon le mode de vie
- Dans les populations présumées saines
- Dans la population hospitalière

III. MODE DE CONTAMINATION

- Hépatite infectieuse
- Hépatite sérique
 - . HAA dans les selles
 - . HAA dans la bile
 - . HAA dans les urines
 - . Transmission maternelle d'HAA ?

IV. SUJETS EXPOSES : Les contaminés

V. PROPHYLAXIE DE LA CONTAMINATION.

(D'après Soulier. 159).

Nb. Unités transfusés	Nb. de sujets transfusés	Hépatites	%	Décès
1	880	12	1,4	0
2	572	15	2,7	1
3	218	7	3,2	4
4	323	8	2,5	0
5	135	9	6,7	1
6	96	8	8,3	3
10.20	125	7	5,8	2
20.30 ou +	41	3	7,8	1
7. 9	157	8	5,4	1
total	2547	77	3,0	13 soit 17%

Il est à noter que dès le départ le terrain sur lequel s'effectue cette statistique est modifiée puisqu'il y a nécessité d'utilisation thérapeutique de sang total, ce qui peut être retenu dans l'appréciation de la fréquence des décès : l'origine peut être en effet, la maladie initiale qui a affaibli l'organisme jusqu'à nécessiter l'acte transfusionnel.

Ceci mène à part l'utilisation massive de sang lors des circulations extra corporelles, telles qu'on les emploie en chirurgie cardio vasculaire ou en hémodialyse rénale.

En chirurgie cardio-vasculaire, CHEVALLIER et DURAND ont publié en 1967 une étude concernant, d'une part 132 enfants opérés sous CEC pour malformations cardiaques variées, chez 8 desquels a été observée une hépatite à longue incubation avec un décès ; d'autre part une deuxième série de 130 enfants sur lesquels ont été effectués pendant 6 mois des examens cliniques et biologiques réguliers, et qui a permis de noter l'apparition de 2 hépatites ictériques et de 5 hépatites anictériques.

Ces auteurs ont alors estimé, en 1967, que la fréquence réelle de l'hépatite d'inoculation atteignait 14% après chirurgie cardio-vasculaire dans la région parisienne.

En ce qui concerne les unités d'hémodialyse chronique deux problèmes différents se posent :

Le premier concerne les sujets hémodialysés chroniques et transplantés rénaux eux-mêmes, pour lesquels l'hépatite est une complication fréquente ; chez ces sujets le tableau clinique réalisé peut être du type habituel, mais les formes anictériques avec persistance de l'antigène Australie y sont plus fréquentes, ce qui paraît résulter de leur état de déficience immunitaire (Blumberg), provoqué, chez les dialysés, par l'insuffisance rénale chronique, et chez les transplantés par les traitements immunosuppresseurs.

Dans une étude récente (107), Leski, Grivaux et Couroucé-Pauty en Février 71, ont étudié 88 hémodialysés chroniques :

Chez 20 d'entre eux, ils ont trouvé HAA et 11 ont présenté des signes biologiques d'hépatite anictérique.

Sur les 68 sujets restants, HAA négatifs, 6 ont eu une hépatite ictérigène et 3 une hépatite anictérique.

Ils étudièrent également 67 transplantés rénaux parmi lesquels ils trouvent 14 porteurs d'HAA, dont deux font une hépatite ictérigène et 2 une hépatite anictérique.

Dans ces deux cas la relation entre HAA et hépatite est statistiquement hautement significative.

Le deuxième problème a trait au personnel infirmier et médical qui travaille dans ces unités, et est constamment en contact avec les malades, avec leur sang et leur urine.

Sur 190 personnes (107), 14 ont été trouvées porteuses d'HAA : dans 12 cas, il est apparu une hépatite ictérigène franche d'évolution toujours favorable dans le cadre de cette étude, et dont l'existence vient constituer une preuve supplémentaire de la transmission non parentérale exclusive de l'hépatite sérique, le seul contact des mains avec sang ou urine contenant le virus étant capable de provoquer une contamination orale, en l'absence de précautions très strictes.

Ce problème a été considéré comme suffisamment important pour que le caractère professionnel de l'hépatite acquise dans ces conditions ne fasse aucun doute et que depuis Février 67, on ait obtenu en France l'inscription de l'hépatite dans le cadre des maladies professionnelles.

FREQUENCE DE HAA
-:-:-:-:-:-:-:-

1) Selon l'âge

Il est intéressant d'étudier, pour une population donnée, la répartition d'HAA selon l'âge des sujets, ce qui n'a été fait à notre connaissance, que dans le travail original de R. Roumy (143) étudiant une population présumée saine de donneurs de sang : 20 sujets/13264 étaient HAA +.

Age	Fréquence	Nombre absolu HAA +
18 .30	29,98%	8
30 .40	28,23%	5
40 .50	27,04%	6
50 .60	14,75%	1
	100% total	: 20

La fréquence est plus élevée chez les sujets âgés de moins de 40 ans pour Blumberg (24).

Okochi fait la même constatation chez les donneurs de sang japonais (Observations on Australia Antigen in Japanese Vox Sanguinis.15.374.1968.)

Chez les mongoliens, Blumberg constate une diminution de la fréquence d'HAA lorsque les sujets avancent en âge (22).

2) Selon le sexe

Inspiré du même travail que précédemment (143), le tableau suivant met en évidence une nette prédominance masculine.

Sexe	Fréquence	Nb. absolu HAA +
Hommes	52%	15
Femmes	48%	5
	100%	20

Cette prédominance masculine a été retrouvée par Leski, Grivaux et Courouc -Pauty dans leur étude concernant une unité d'hémodialyse et de transplantation rénale à l'hôpital Necker   Paris en 1971. (107)

	Sexe	Nb. HAA +	Hépatite HAA +	HAA -
67 Transplantés	Hommes	13	4	3
	Femmes	1		
88 Dialysés	Hommes	15	11	9
	Femmes	5		

3) Selon le mode de vie

L'étude faisant référence à la vie en milieu rural par rapport à la vie en milieu urbain correspondant à une collectivité, a montré peu de différence significative 0,12/0,15 (107).

Une recherche s'appuyant sur les antécédents de vie ou de séjour en région tropicale serait intéressante pour faire la part des facteurs d'environnement jouant dans l'élévation du pourcentage de HAA chez les populations présumées saines de ces régions, par rapport au faible pourcentage de positivité pour les populations vivant en région tempérée.

4) Dans les populations présumées saines

a) Dans le monde

De nombreux auteurs se sont attachés à étudier la répartition d'HAA dans diverses populations présumées saines, et l'ensemble des résultats a été rapporté sur un tableau qui permet de déduire la distribution géographique préférentielle pour les régions tropicales par rapport aux zones tempérées.

Cette distribution fait ressortir les pays qui possèdent des pourcentages élevés de populations HAA + comme étant également ceux où les conditions de vie, de nutrition, d'hygiène et d'environnement sont les plus défavorables.

Il est à noter, en effet, que ce sont des pays où sévissent à l'état endémique de nombreux fléaux mondiaux, notamment le paludisme et où la présence d'insectes hématophages, éventuellement vecteurs d'HAA n'est certainement pas à négliger non plus que le rôle des traditions des tatouages cutanés tirboux, d'ablutions communes, de rasage ou de circoncisions avec le matériel le plus folklorique (et non stérilisé bien sur).

b) en France

Les centres de transfusion sanguine ont été directement intéressés par de telles statistiques concernant les donneurs de sang et la détection des sujets porteurs de virus, dont la responsabilité dans la transmission a été amplement démontrée puisque 50% des receveurs d'un flacon de sang vecteur d'HAA développent une hépatite de gravité variable.

Le dépistage et l'exclusion de ces sujets du don du sang a été rendue obligatoire en France, et a contribué à faire passer de 0,41% à 0,06% le pourcentage des donneurs HAA + dans une population relativement homogène de donneurs de sang.(44).

Centre	Nb. testé	Ag Nb.	Au %	AC Nb.	Au %
CNTS	18046	75	0,41	61	0,34
CDTS Paris	53071	123	0,23	10	0,019
	7492 EID	23	0,30	1	0,013
CDTS Rouen	13264	20	0,15		
	4278 EID	10	0,23	3	0,07
CDTS Versailles	3460	12	0,34		
CDTS Bordeaux	20 199	22	0,11		
Broussais	5 969	24	0,40	15	0,31

CONTINENT	POPULATION DE:	NOMBRE DE SUJETS	Ag Au +	%
AMERIQUE	ALASKA	394	1	0,3
	U.S.A.	996	1	0,1
	PEROU	89	18	20,2
	BRESIL	119	3	<u>2,5</u>
AFRIQUE	SENEGAL (Prince)	201	8	4
	RHODESIE (Swanrpoel)	228	10	4,4
	AFRIQUE DU SUD	72	2	2,8
	GHANA	95	9	<u>9,5</u>
	TANZANIE	92	2	<u>2,2</u>
	NIGERIA (Roumy)	792	20	2,5
	ETHIOPIE			4
	YEMEN (Roumy)	57	3	<u>5,4</u>
ASIE	INDE	127	3	2,4
	ISRAEL	340	4	1,2
	PHILIPPINES	764	34	4,8
	VIETNAM	128	8	<u>6,3</u>
	MOYEN-ORIENT (Cazal)			5
	THAILANDE	23	3	<u>13</u>
	JAPON CTS Tokyo(Okochi)	5 239	105	2
EUROPE	ANGLETERRE (Cossart)	122	1	0,8
	AUTRICHE CTS Vienne (Wewalka)	35 000	210	0,6
	BELGIQUE CTS Liège (André)	6 656	10	0,15
	ITALIE (Carbonara)	6 043	31	0,51
	YUGOSLAVIE (Roumy)	576	32	<u>5,5</u>
	DANEMARK (Thalshak)	7 698	20	<u>0,26</u>
	GRECE (Hadziyannis)	857	25	2,9
	PORTUGAL	44	1	2,2
	FRANCE (Soulhier)			0,4
OCEANIE	AUSTRALIE	1 807	38	2,1
	NOUVELLE GUINEE	166	6	3,6
	ILES MARSHALL	474	34	7,2
	HAWAI	43	1	2,3

Répartition de l'antigène Australia dans le monde

5) Population Hospitalière

Les résultats publiés par différents auteurs tendent à prouver que les porteurs sains d'HAA y sont plus nombreux que dans l'ensemble de la population à activité sociale variée, et ceci notamment au sein des unités d'hémodialyse.

Une contribution personnelle à cette étude a été faite à Gonesse dans le service de Pédiatrie du Dr. Martinetti, d'ou proviennent deux observations.

La recherche de l'Antigène Australie a été faite par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination. +

Centre d'étude	Nombre de sujets	Antécédents d'hépatite	HAA +	ANTI HAA +	Ag %	AC
BEAUJON (D.Ménaché)	70	10	0	5		7%
TOURS (Arnaud)	1989		2	0	0,1%	
DAKAR (Sankalé)	855		98	4	11,5%	
NECKER (Leski) Hémodialyse	190		14	0	7,3%	
GONESSE Pédiatrie	60	7	2	2	3,3%	3,3%

Il est à noter également que le résultat de positivité le plus élevé concerne les services hospitaliers de Dakar venant confirmer l'existence d'un pourcentage déjà élevé dans la population à activité sociale variée.

+ Les recherches ont été effectuées par Mme BENAMON CNTS que nous tenons à remercier.

MODE DE CONTAMINATION

--:--:--:--:--:--:--:--:--

Il est maintenant généralement admis que les deux formes d'hépatite à virus sont transmissibles soit par voie orale, soit par voie parentérale, chacune conservant cependant un mode de transmission préférentiel.

I. Hépatite Infectieuse. I.H.

De grandes épidémies frappant électivement les armées furent à déplorer lors des deux derniers conflits mondiaux.

Les petites épidémies atteignent des collectivités limitées : écoles, casernes, pensionnats, familles.

Les cas sporadiques, enfin, apparaissent sans systématisation avec une certaine recrudescence saisonnière.

L'hépatite infectieuse atteint (cependant) avec prédilection les enfants et les adultes jeunes. La contamination peut se faire par voie digestive, par l'intermédiaire de souillures d'origine fécale, eau de boisson, lait, coquillages.

La contamination interhumaine directe joue un rôle majeur soit par voie aérienne, soit par l'intermédiaire de mains souillées, d'objets contaminés (linge, vaisselle, thermomètre).

Mais il serait intéressant de pouvoir mieux étudier la contagiosité familiale : en 1965, Constantinesco a noté 4,8% de cas familiaux touchant l'enfant et 0,6% de cas touchant l'adulte.

La transmission expérimentale d'hépatite IH par voie parentérale a été prouvée par les travaux de Krugman à Willowbrook, qui ont également permis de conclure à l'identité des durées moyennes d'incubation 32 à 33 jours pour les deux portes d'entrée de la maladie(97).

II. L'hépatite Sérique S.H.

Elle était classiquement considérée comme transmissible d'homme à homme, à l'occasion d'un acte thérapeutique comportant l'administration volontaire ou accidentelle de sang ou de ses dérivés.

THE HISTORY OF THE

... ..

CHAPTER I

... ..

... ..

... ..

CHAPTER II

... ..

Dans la mesure où la détection d'HAA est un test diagnostique permettant d'affirmer non seulement l'étiologie virale, mais encore sa relation directe avec le virus B de l'hépatite, il apparaît clairement que les nombreuses formes dites infectieuses, car non rattachées à l'utilisation de sang ou dérivés, devraient être en réalité des hépatites sériques à transmission orale ou muqueuse.

Les travaux de Krugman ont confirmé ces faits en rapportant, contrairement à la notion classique, la haute contagiosité de l'hépatite SH, avec un délai d'incubation nettement différent, soit 86 jours en moyenne, par voie parentérale et 126 jours, en moyenne, par voie orale (97).

La dose minimale infectante a été trouvée par Barker comme équivalente à 1 ml de plasma dilué à 10^6 , induisant une hépatite infra-clinique, (par répllication virale in vivo) tandis que 1 ml de plasma dilué à 10^3 provoque une hépatite clinique chez le receveur (16).

Tout récemment, Almeida a publié le cas de la survenue d'une épidémie d'hépatite HAA + très particulière, dans une unité d'hémodialyse (7) :

Une quantité importante de sang, provenant de l'hémorragie accidentelle d'une femme en dialyse, avait été répandue. Deux jours plus tard, on sut que cette femme était porteuse d'HAA. Dix semaines après cet accident, deux dialysés chroniques firent une hépatite sérique, puis, en deux semaines, trois autres malades et un membre du staff-soit au total six malades en quinze jours.

Rétrospectivement, on s'aperçut que quatre des malades avaient été dialysés le soir même de l'incident, que le cinquième était présent, et que le médecin atteint était de garde.

Cette publication représente un exemple de transmission du virus de l'hépatite par la voie aérienne.

Mais, la grande source de contamination, le grand réservoir de virus transmissible, n'est pas tant le groupe de sujets en incubation d'hépatite HAA +, que celui des virémiques chroniques, malades avec hépatite chronique et porteurs sains, dont la fréquence dans une population donnée conditionne le risque pour l'entourage, d'autant que ces porteurs d'HAA restent ignorants de leur état de contagiosité. Et ce, à la différence des donneurs de sang pour lesquels le dépistage systématique d'HAA permet maintenant l'exclusion du don du sang, et la limitation de contamination des produits sanguins à usage thérapeutique.

Il n'en reste pas moins vrai que le mode de transmission préférentiel de l'hépatite sérique SH est parentéral, et peut être du à l'ensemble des produits sanguins, hormis l'albumine traitée et les gamma-globulines.

Toute injection médicamenteuse IV, IM ou SC n'ayant pas été faite avec du matériel à usage unique, expose les sujets traités. EN effet la stérilisation du matériel à usage multiple n'est efficace pour lutter contre HAA que dans certaines conditions.

De nombreux cas d'hépatites HAA + sont actuellement notés, en particulier aux Etats Unis, chez des sujets héroïno-dépendants, qu'ils l'aient ou non avoué; les injections intra-veineuses étant faites sans asepsie et en groupe, surtout depuis le contrôle des ventes de matériel à injection établi pour une lutte active contre les héroïnomanes.

D'autres modalités de transmission, bien que d'importance moindre, ne doivent pas être négligées:

- les vaccinations, cuti-réactions au vaccinostyle peuvent suffire à transmettre le virus, et le tatouage en a fourni une illustration pittoresque:

Gostling fait état de 6 cas d'hépatite HAA + chez des sujets tatoués au même endroit, le même jour, par la même personne (73b).

Sterner et Berg rapportent 5 cas chez des marins suédois, tous "décorés" le même jour, par le même artisan londonien (73).

- les instruments souillés de sang, insuffisamment stérilisés, chirurgicaux ou para-chirurgicaux (anesthésiologie, dentisterie), jusqu'au rasoir du barbier en passant par les aiguilles utilisées lors d'un examen neurologique (pour l'étude de la sensibilité); au cours duquel la même aiguille est utilisée pour plusieurs patients (61), tous ces instruments sont susceptibles de transmettre le virus de l'hépatite.

- les blessures accidentelles, même minimales, par débris de verre ou aiguilles souillées de sang, survenant dans les infirmeries, laveries des laboratoires, et centres de transfusion, expliquent la propagation du virus chez le personnel des hôpitaux et laboratoires.

- l'hypothèse d'une transmission éventuelle par les insectes hématophages expliquerait une plus grande diffusion du virus à l'état endémique dans les zones tropicales.

Des travaux ont été faits pour étudier le potentiel infectant des selles, des urines et de la bile humaine, car la preuve de la présence de l'antigène dans ces produits serait d'intérêt épidémiologique certain.

HAA dans les selles

- Ferris ont trouvé chez 90 sujets sur 220 hépatites virales avec HAA sérique (soit 40%), un antigène fécal ressemblant à HAA, mais en différant sérologiquement (78).

- Grob et Jemelka rapportent avoir obtenu chez 11 malades avec hépatite sérique HAA + des extraits fécaux donnant une ligne de précipitation identique à celle du sérum, mis à diffuser avec un anticorps de référence. Des anticorps fécaux furent trouvés chez 3 patients lors de la disparition de l'antigène fécal (76).

- Reprenant systématiquement sur une année le thème de leur première étude, Kaldor et Gust, ont préparé 47 extraits fécaux à partir de 15 sujets en cours d'hépatite HAA +, les échantillons ayant été prélevés quand l'antigène était circulant dans le sang périphérique, et plusieurs fois encore après (77). Ces extraits ont été testés pour l'antigène et l'anticorps en immuno-électro osmophorèse avec des antisérums de référence, donnant des réactions d'identité avec ceux de Prince et Blumberg. Les auteurs n'ont détecté à aucun moment ni antigène ni anticorps fécal.

- Warren et Leach ont montré l'absence d'HAA dans le liquide biliaire de 75% des patients au cours d'hépatites sériques.

- Serpeau et Mannoni ont repris cette étude sur 2 patients consentants: Après un premier recueil de bile duodénale, où HAA est absent, un second recueil fait après injection IV de cholécystokinine se montre positif pour HAA par électro osmophorèse.

Les auteurs proposent comme explication de ces résultats divergents la dilution duodénale du liquide biliaire et pensent que si HAA est présent dans la bile, il peut être également présent dans les selles (153).

- Krugman et Giles pensent que les selles d'un enfant sérologiquement positif pour HAA, peuvent transmettre une hépatite aigüe (97).

HAA dans les urines

- Blainey et Earle (21) ont étudié les urines de 8 transplantés rénaux porteurs d'HAA, et ont retrouvé l'antigène Australia, en fixation du complément à un titre plus bas que celui du sérum.

Ces mêmes échantillons d'urine concentrée 60 fois ont été étudiés en microscopie électronique avec un égal volume d'anticorps anti-HAA de singe: de nombreux aggrégats de particules ressemblant à HAA en taille et en forme y ont été vues. LES mêmes particules, non aggrégées, ont été retrouvées dans les échantillons où l'anticorps de singe n'a pas été ajouté.

Ces particules n'ont pas été retrouvées chez les transplantés rénaux qui n'avaient pas HAA dans leur sérum.

- Tripatzis et Horst viennent confirmer cette notion(178) :
HAA est présent dans les urines concentrées et, de ce fait, peut être infectant spécialement si ces échantillons sont manipulés sans soins, notamment dans les unités d'hémodialyse.

- Fox et Sherlock, pour leur part, trouvent l'antigène Australia dans les urines de 8 sujets sur 13 atteints d'hépatite virale aigue avec HAA sérique, tandis que la recherche effectuée sur les urines de 9 patients avec hépatite aigue sans antigène sérique s'avère négative.

Etudiant simultanément les urines de sujets ayant une hépatite chronique avec ou sans HAA sérique, ils trouvent pour chaque groupe autant de patients dont les urines sont infectantes soit 4/13 : ce qui semble prouver que l'antigène Australia peut être présent dans les urines, alors qu'il n'a pu être détecté dans le sang circulant.

Au total, les urines contiennent l'antigène Australia, et les auteurs s'accordent pour penser qu'elles transmettent également l'agent de l'hépatite à basse concentration, ce qui vient confirmer les travaux de Findlay et de Krugman, ainsi que les études épidémiologiques faites par Joseph, Millar et Henderson qui, les premiers, avaient donné de l'importance à la virurie comme mode de contamination.

Transmission maternelle d'HAA

Actuellement ,on sait que la contamination vénérienne existe;un problème intéressant est celui de la possibilité de transmission d'HAA de la mère à l'enfant.

- Stockes,en 1951,avait déjà évoqué ce problème,sans connaître l'existence d'HAA comme marque diagnostique de l'hépatite sérique.

- London,Di Figlia et Rodgers,en 1969,ont étudié (113) avec précision le cas d'une infirmière d'hémodialyse qui fit une hépatite aigue,laquelle continua d'évoluer sous forme chronique.

Cette femme était,de façon certaine,porteuse d'HAA, lorsqu'elle devint enceinte et HAA persista tout au long de sa grossesse.

Elle donna naissance à un enfant strictement normal,qui n'était pas porteur d'HAA,ni lors de l'accouchement,non plus que le sang du cordon,ni dix semaines plus tard,et qui ne développa par la suite aucun signe clinique ou biologique d'hépatite.

Ce cas intéressant semble exclure la possibilité de transmission trans-placentaire du virus de l'hépatite.

- Schweitzer et Spears (151),se sont également attachés à ce problème, en étudiant les enfants de 4 femmes ayant fait une hépatite virale aigue HAA+ en cours de grossesse et pendant le post-partum.

Les 2 premières femmes eurent cette maladie respectivement au 7è et 9è mois de gestation,et leur sérum était porteur d'HAA pendant l'accouchement,tandis que le sang du cordon ombilical et les sérums des nouveaux nés en étaient dépourvus.

L'un des deux enfants présenta l'antigène Australia dans le sérum à la 7è semaine .

Les deux autres femmes accouchèrent en période d'incubation de la maladie qui fut franche un mois après la délivrance.Elles avaient une réaction positive pour HAA,ainsi que les deux enfants,dont l'un conserva HAA jusqu'à l'âge de 7 mois sans aucun signe clinique ni biologique d'hépatite ,tandis que l'autre ne présentait que des signes biologiques d'atteinte hépatique.

Aucune de ces femmes n'a allaité son enfant:la contamination par le lait maternel est ici exclue.

Donc, 3 enfants sur 4 nés de mère HAA + ont été à leur tour porteurs d'HAA.

Mais, les deux premiers cas mettent en évidence l'absence de traversée placentaire du virus, sauf si le taux d'antigène dans le sang du cordon s'est trouvé trop faible pour avoir pu être détecté.

Les deux derniers cas présentent l'intérêt de montrer qu'HAA peut être présent longtemps chez un enfant sans induire de perturbations cliniques; mais quelles seront les conséquences tardives de l'atteinte biologique concernant le 4^e enfant?

Si HAA n'a pas besoin de traverser le placenta pour être transmis de la mère à l'enfant, il peut l'être par contre soit in utero, lors d'un décollement minime du placenta en fin de gestation, soit par contact direct des deux sangs (épisiotomie de la mère, blessure ou excoriation cutanée de l'enfant), soit encore par contamination orale de l'enfant (sang ou fèces maternels) pendant le travail, soit enfin par les relations étroites mère enfant lors des soins du nouveau né.

Les deux dernières propositions se discutent dans l'observation publiée par Wright et Perkins d'hépatite HAA + chez une enfant de 19 semaines dont la mère, assistante dentaire, fit une hépatite HAA + lors de l'accouchement et pendant le post-partum (189).

L'enfant avait eu une lésion du cuir chevelu pendant le travail, et la mère, une déchirure périnéale.

Mais cette observation ne vient pas confirmer l'inocuité de la présence de HAA dans le sérum des enfants, puisque la petite fille fit une hépatite chronique agressive à évolution cirrhogène : la ponction-biopsie faite à 1 an confirma ce diagnostic.

Un cas publié par Garty, Bar Schany et Gordin (203) avait fait évoquer la possibilité de transmission de l'antigène in utero : un enfant de 2 mois et demi fit une hépatite HAA +, sa mère étant alors porteuse de l'anticorps anti-HAA. Cette femme avait reçu un mois avant l'accouchement deux flacons de sang pour hémorragie vaginale. L'intervalle de trois mois et demi entre la transfusion maternelle et l'hépatite de l'enfant nous semble plus suggestive de contamination lors de l'accouchement que de transmission virale in utero.

Del Prete, Costantino et Moroni (52b) ont fait sur 1443 femmes en pré et post-partum, et sur 634 prélèvements de sang du cordon la recherche d'HAA, anti HAA et de EHAA, anti EHAA. Les résultats sont en accord avec l'absence de traversée placentaire par les agents viraux responsables des hépatites.

Il nous semble donc, d'après l'ensemble de ces travaux, qu'il n'y a pas de passage transplacentaire d'HAA, sauf dans le cas de lésions pathologiques du placenta, mais que toutes les circonstances sont réunies, lors de l'accouchement ou du post-partum, pour que les enfants soient infestés d'une façon ou d'une autre si la mère est contagieuse.

Il serait intéressant d'avoir l'observation d'un enfant porteur d'antigène Australia avec ou sans hépatite clinique, dans des délais inférieurs à la période d'incubation moyenne de l'hépatite sérique, (par rapport à la date de naissance), tandis que HAA aurait été détecté chez la mère avant la fin de la gestation (7è ou 8è mois), ou l'anticorps en post-partum, si l'examen histologique du placenta le révèle indemne de toute lésion, cela contribuerait à remettre en jeu la notion de traversée placentaire par le virus, et de contamination in utero.

SUJETS EXPOSES : LES CONTAMINES

Les sujets les plus exposés à la contamination par l'antigène sont les polytransfusés en général incluant les hémophiles, les thalassémiques, les sujets porteurs d'une hémopathie maligne, les hémodialysés rénaux, les opérés en général et notamment sous circulation extra-corporelle (159). (Ces deux derniers groupes de sujets, hémodialysés et opérés à coeur ouvert ont été étudiés dans le chapitre " Fréquence de l'hépatite d'inoculation ").

Les hémophiles et thalassémiques constituent un groupe important de malades pour lesquels l'utilisation thérapeutique de sang ou dérivés sanguins est fréquente et ceci dès leur plus jeune âge. Le risque de contamination est d'autant plus élevé qu'il s'agit de sujets recevant fréquemment et abondamment ces produits.

De nombreux auteurs ont étudié la survenue de virose HAA positive dans ce groupe de patients. (31,59, 88, 103, 109, 130, 161).

Les sujets hospitalisés constituent un groupe sur lequel se rejoignent tous les modes de contamination possibles : injections de sang ou dérivés, injections médicamenteuses, instruments divers séjour en collectivité ou les contaminants peuvent être plus nombreux.

Les professions médicales et para-médicales sont de même largement exposées.

Toute vie en collectivité favorise grandement la contamination inter-humaine. Un risque particulier est celui encouru par les conjoints, l'entourage familial et social de virémiques chroniques ou la fréquence de contamination semble plus élevée. (19% pour Cazal).

Le sang complet présente les risques les plus élevés en ce qui concerne la tolérance (accidents hémolytiques, choc endotoxinique par agents infectieux présents chez le donneur ou introduits lors du prélèvement), risques de maladie transmissible dont la syphilis et surtout l'hépatite.

Pour cette dernière, le dépistage systématique de l'antigène Australie a considérablement diminué le risque.

Il semble maintenant que la transfusion de concentrés d'hématies soit préférable, à la transfusion de sang total, chez la plupart des malades médicaux, sauf lors d'une atteinte de l'hémostase et chez presque tous les malades chirurgicaux (sauf en per opératoire) :

En effet, il faut garder présent à l'esprit que, comme toute thérapeutique, la transfusion de sang comporte des dangers, et qu'il est aberrant d'en faire prendre le risque à un patient à qui elle n'apporterait aucun bénéfice. Il faut en rationaliser les indications, en sachant que l'utilisation de une ou deux unités de sang est en général superflue, et une telle prescription semble injustifiée, eu égard au risque d'accidents ultérieurs de nature à compromettre l'avenir du receveur.

L'unité de sang transfusée peut toujours provoquer une allo-immunisation, d'importance chez la femme (source possible de conflit foeto-maternel) ou chez un sujet dont l'avenir sera peut-être lié un jour à la nécessité d'une transplantation dont le succès serait compromis par l'apparition d'antigènes d'histo compatibilité.

Il faut également généraliser l'usage des concentrés globulaires, qui en plus de leurs avantages biologiques sur le sang total, permettent une meilleure organisation transfusionnelle : la séparation initiale en globules rouges et plasma dès le prélèvement, en fait des produits de meilleure qualité et permet l'obtention par le fractionnement plasmatique de plusieurs unités thérapeutiques.

2) Les concentrés globulaires et plaquettaires.

La séparation du sang en ses différents constituants cellulaires permet d'apporter au malade la fraction qui lui électivement défaut , ce qui représente l'avantage de moins surcharger la circulation, tout en étant plus efficace du fait de la concentration plus grande de l'élément considéré.

A) Les concentrés de globules rouges

Les préparations de globules rouges concentrés semblent susceptibles de transmettre l'hépatite sérique au même titre que le sang total, mais avec un risque moindre, selon certains auteurs, en raison de la faible quantité de plasma injecté. (Par ailleurs, il a été prouvé que HAA ne se trouvait ni à la surface, ni à l'intérieur des hématies.)

L'incidence de l'hépatite post transfusionnelle semble réduite de façon significative lorsque l'on procède à un lavage des hématies (RBC) (Red blood cells).

La méthode utilisée à l'institut de recherche sur le sang de Boston par HINMAN et TULLIS est la suivante (83):

Centrifugation puis mise en concentration glycérolique élevée, congélation lente et décongélation, puis lavage pour déglycérolisation.

Les auteurs ont étudié en parallèle deux groupes de receveurs de tels concentrés globulaires lavés.

Le premier groupe témoin comprenant 104 receveurs de 442 transfusions (moyenne de 3) de RBC resuspendus dans du plasma autologue : 4 cas d'hépatite ont été notés dans les semaines suivantes dont trois anictériques et une ictérique soit une incidence de 3,9%.

Le second groupe reçut en traitement une moyenne de 4 transfusions par personne des mêmes RBC resuspendues dans de l'albumine : aucune hépatite ne fut notée dans ce groupe.

Donc les concentrés de globules rouges préparés selon cette méthode, seraient d'autant moins infectants qu'ils seraient resuspendus dans de l'albumine, réputée comme n'étant pas productrice d'hépatite sérique.

Autrefois, l'emploi de tels concentrés devait être immédiat en raison du risque d'une contamination bactérienne rapide, semble actuellement jugulé par l'emploi de poches plastiques permettant la décantation du plasma en circuit clos aseptique.

Par ailleurs à ces mêmes poches est adjoind un système de manchons compresseurs permettant une plus grande facilité d'administration.

De ce fait les concentrés d'hématies ont une durée de conservation égale à celle du sang complet et leur disponibilité doit contribuer à en étendre les indications.

Les concentrés de globules rouges lavés étaient autrefois réservés aux cas de réactions post-transfusionnelles par immunisation leuco plaquettaire, et au traitement de certaines anémies hémolytiques où le plasma joue un rôle nocif (maladie de Marchiafava Michelli).

Enfin, les sujets hémodialysés chroniques en attente de transplantation ne doivent pas développer d'anticorps anti leucocytes, qui peuvent présenter une spécificité envers les antigènes du système HLA, d'où l'utilisation préférentielle de sang lavé de ses leucocytes.

B) Les concentrés leucocytaires.

Ils sont utilisés dans les cas d'aplasie médullaire au cours desquelles, il est fréquent d'observer des infections extrêmement graves, qui deviennent résistantes aux antibiotiques en raison de l'intensité de la leucopénie, associée aux injections massives d'immunoglobulines intraveineuses et à l'isolement en chambre stérile.

Mais la difficulté d'obtenir de tels concentrés, la nécessité de leur utilisation très rapide en raison de la grande fragilité des leucocytes et de la difficulté de leur conservation, la survenue d'une immunisation antileucocytaire précoce, font que l'on ne peut encore généraliser leur fabrication.

C) Les concentrés plaquettaires

Ils sont très efficaces, à condition d'avoir été préparés et injectés dans des délais très courts, inférieurs à 12 heures.

Ils doivent être réservés aux thrombopénies transitoires par aplasie mégacaryocytaire (liée à une chimiothérapie anti mitotique par exemple) et ne peuvent être répétées longtemps car les receveurs développent des anticorps anti leuco-plaquettaires.

Il est inutile d'en administrer aux purpuras thrombopéniques idiopathiques.

Nous n'avons trouvé aucune référence dans la littérature concernant la possibilité de transmission de l'hépatite par de tels concentrés cellulaires.

L'utilisation limitée en est sans doute la cause.

Il serait cependant intéressant qu'un service hospitalier spécialisé, ou l'usage de ces produits est plus important, fasse une étude statistique sur les conséquences virales éventuelles de leur emploi thérapeutique.

3) Le plasma

Il est obtenu en même temps que l'on prépare les concentrés globulaires, ou bien par plasmaphérèse.

Depuis fort longtemps, le plasma sec était classiquement considéré comme source d'hépatite d'inoculation.

MAYCOCK avait établi une statistique faisant bien ressortir le rôle du nombre de donneurs composant un pool sur la fréquence des hépatites observées. (cf tableau 1).

ALLEN avait préconisé d'utiliser le plasma vieilli pendant 6 mois à la température de 32°C, qui selon lui semblait induire un nombre décroissant d'hépatites.

En 1968, REDEKER conteste cette notion et pense que cette technique ne diminue en rien les risques d'hépatite (transfusion 8.60.3.4.68.)

En 1970, BARKER et SHULMAN ont fait une expérience intéressante de transmission de l'hépatite sérique par injection de 1ml de dilutions croissantes de plasma poolé (130 litres) auquel ils ont volontairement ajouté un litre de plasma porteur d'HAA(16).

Sur 67 sujets inoculés, ils ont observé 23 cas d'hépatite franche HAA + et 15 sujets sont devenus porteurs d'HAA, soit 38 sujets contaminés. Les receveurs de plasma dilué où HAA était à un titre trop faible pour être détecté par les méthodes de CF sont donc une illustration de l'hypothèse de replication du virus in vivo (nous le reverrons plus loin.

Tableau 1 : Incidence du nombre de donneurs par pool de plasma sur la fréquence des hépatites.

Lieu d'étude	Nb.de donneurs par pool	Nb.de sujets	Hépatites	%	Décès
Suisse(1953) Hassig	20 .30	189	8	4,2	0
USA 1947 Brightman	25 .50	649	29	4,5	
Angleterre 1946 Spurling	Sup à 100	1054	77	7,3	0
Angleterre 1949 Lehane	Sup à 100 10	820 814	100 12	12,2 1,47	6 1

Tableau 2 : Incidence de HAA chez les receveurs d'un pool d'un plasma ictérigène.

Dilution du pool de plasma	Nb. de sujets inoculés*	Cas d'hépatite Nb.testés HAA+		Nb. maladie (clinique) Nb.testés HAA+		total HAA +
10°	37	22	20	15	5	25
10-3	5	2	2	3	1	3
10-4	5	1	1	4	2	3
10-5	5	0	0	5	2	2
10-6	5	0	0	5	3	3
10-7	5	0	0	5	2	2
10-8	5	0	0	5	0	0

* Inoculations faites avec 1 ml par voie sous-cutanée.

La découverte de HAA et l'utilisation de méthodes fines de détection d'abord appliquées à l'ensemble du pool et actuellement faites sur chaque flacon de plasma lors de sa préparation semblent devoir réhabiliter l'intérêt thérapeutique du plasma, qui avait été délaissé en raison du haut risque encouru.

La fabrication de plasma "frais", congelé dans les deux heures qui suivent le prélèvement d'un seul donneur, a l'immense intérêt d'apporter les facteurs de coagulation à 100% de leur taux d'origine, ce qui fait un produit très intéressant pour la correction des troubles de l'hémostase, mais il exige la transfusion iso-groupe.

L'un des avantages essentiels du plasma lyophilisé est de pouvoir être administré sans tenir compte du groupe.

STEPHAN (167) a récemment proposé l'utilisation d'un sérum commercialisé sous le nom de BISEKOR, de stabilité assurée au stockage en éliminant au préalable les protéines instables susceptibles de se dénaturer, par l'aérosil. Ce Biseko est dénué de risque de transmission de l'hépatite par l'utilisation de la combinaison de traitement par la bêta propionolactone et l'irradiation Ultra violette. Les meilleures indications sont les néphroses, les déficits en anticorps et en protéines.

4) Fractions dérivant du Plasma

Nous considérerons tout d'abord l'ensemble des dérivés sanguins obtenus par la méthode de fractionnement de Cohn, en réservant un chapitre spécial à l'étude du PPSB qui nous a tout particulièrement intéressé.

Fractionnement de Cohn

En 1946, Cohn et Strong mettent au point une méthode de fractionnement à partir du plasma humain, permettant d'obtenir des fractions à usage thérapeutique plus fin que le sang total ou le plasma total (35).

Tout d'abord, on ne récupéra qu'albumine et gamma globulines puis fibrinogène, cryocentrés et surtout PPSB ? Virent associer leurs qualités thérapeutiques aux produits initiaux, faisant du fractionnement une méthode destinée à l'obtention de produits indispensables.

Il était classiquement admis que certaines de ces fractions plasmatiques étaient susceptibles de transmettre le virus de l'hépatite sérique.

Avant d'avoir connaissance de l'existence de HAA, de la possibilité de le détecter, et de la relation étroite établie entre l'antigène Australi a et l'hépatite sérique, certains chercheurs tels MURRAY et OLIPHANT (1955) avaient tenté des expérimentations sur volontaires humains qui leur avaient permis de déduire que l'albumine chauffée dans certaines conditions et les gamma globulines préparées à partir de la méthode de Cohn à l'éthanol, ne transmettaient pas l'hépatite.

En 1965, MOSLEY classa les dérivés sanguins selon le risque de voir survenir une hépatite sérique après leur utilisation thérapeutique:

Les dérivés à haut risque incluaient plasma en pool, fibrinogène, globulines anti hémophiliques, tandis que l'albumine traitée, les gamma globulines, les protéines du plasma en solution stable, et plasminogène lui semblaient être des produits dénués de risque.

Il nota également que le risque de survenue d'une hépatite était indépendant de la méthode de fractionnement, qu'elle se fasse par l'éthanol froid, l'éther froid ou la précipitation par sulfate d'ammonium.

En 1969, J.P. Soulier(159) écrit que fibrinogène, fraction anti hémophilique I de Blomback et cryoprécipité sont trois produits susceptibles de transmettre l'hépatite sérique.

Il devenait alors intéressant de préparer, à partir de plasma connu pour contenir HAA de façon titrable, des fractions, selon la méthode de Cohn actuellement utilisée à l'échelle industrielle pour la fabrication des dérivés sanguins, et d'observer la répartition d'HAA dans les produits obtenus.

Cela a été fait en 1970 par SCHROEDER et MOZEN (147) biochimistes chercheurs des laboratoires Cutter en Californie qui ont détecté en immuno diffusion la présence d'HAA dans les divers précipités et surnageants, obtenus par la méthode 6,9 de fractionnement de Cohn, en utilisant un plasma de départ porteur d'HAA.

Ils ont déduit de leur étude la répartition suivante :

L'antigène Australie est localisé dans les fractions III et IV en grande quantité, tandis que les fractions I et V en contiennent des quantités moindres.

Par contre la fraction II n'en contient pas. Cette fraction qui correspond aux gamma globulines a été parallèlement examinée en ID et FC pour la recherche de l'anticorps anti HAA qui n'a jamais pu y être détecté.

Il est à noter que la fraction V, l'albumine chauffée à 60° pendant 10 heures en présence de facteurs stabilisants contenait encore HAA, qui, étudié en ID, provoquait toujours avec l'anticorps réactif spécifique un arc de précipitation dont l'intensité n'était pas diminuée par rapport à celui obtenu avec l'albumine non traitée.

Ceci suggère que l'antigénicité de HAA peut ne pas être assimilée à son pouvoir infectant, puisque l'albumine traitée par la chaleur est connue pour ne pas transmettre l'hépatite sérique.

De ce fait, les taux d'antigène trouvés dans ces fractions ne permettent pas de préjuger de l'infectivité des fractions plasmatiques obtenues à partir de pools de plasma normaux, non porteurs d'HAA.

Cette même étude a été reprise en 1971 par Zuckerman et Taylor (196) à la lumière de la microscopie électronique et par Holland et coll. à l'aide du radio immuno essai (9).

Du plasma humain HAA + fut fractionné en Suède par Kabi Ltd(196), selon la méthode de Cohn à l'éthanol froid, et les aliquots envoyés à Londres furent préparés par coloration négative pour étude en microscopie électronique, qui semble être la méthode de détection de choix pour la recherche scientifique.

Les entités morphologiques (décrites dans un autre chapitre) associées à l'antigène Australie furent trouvées dans le fibrinogène, la thrombine et les globulines anti hémophiliques mais ni dans l'albumine ni dans les gamma globulines :

Les particules d'antigène ayant pu être retirées de ces deux fractions par séparation physique, à moins que la technique employée ne soit pas encore assez sensible pour en détecter de petites quantités.

Le premier et le deuxième lavage du fibrinogène contenaient de nombreuses particules d'antigène suggérant qu'il y était présent en quantité considérable, puis des lavages renouvelés semblaient susceptibles de l'en débarrasser progressivement.

L'utilisation de fibrinogène radio iodé I 125, pour le diagnostic de thrombose des veines profondes préconisée par Browse en 1969, semble devoir être confrontée aux risques possibles de survenue d'une hépatite.

Andrassy et coll. (11) sans préciser la méthode qu'ils avaient employée pour la détection de HAA parvenaient aux mêmes conclusions que Zuckerman et Holland en ce qui concerne fibrinogène et cryoprécipité, mais ne retrouvaient plus HAA après élution au sulfate de baryum.

Kunst, Haannen et Willens (103), s'attachent aux risques des traitements proposés aux hémophiles, ont bien étudié les cryoprécipités fréquemment donnés aux hémophiles A, dans lesquels ils retrouvent le même titre d'HAA que dans le plasma initial, confirmant leur haut pouvoir infectant déjà connu, d'où découle une fabrication en petits pools de 4 donneurs testés individuellement pour HAA.

Le fibrinogène

Il se présente sous forme de flacons de verre contenant une poudre sèche à reconstituer avec 200ml de sérum glucosé à 3%, représentant deux grammes de fibrinogène coagulable à administrer immédiatement après dissolution par voie veineuse.

Les principales indications sont les défibrinations ou fibrinolyse médicales, chirurgicales, ou obstétricales. L'afibrinogénémie congénitale étant l'indication spécifique mais rare.

Sa potentialité à transmettre l'hépatite sérique est classique.



Les cryoprécipités ou cryoconcentrés

Ce sont des fractions riches en facteur VIII réservées aux complications sévères de l'hémophilie A ou au traitement préventif lors d'interventions chirurgicales chez ces sujets, poursuivi pendant au moins 10 jours.

C'est la partie insoluble du plasma congelé à -30°C puis lentement décongelé à $+3^{\circ}$ selon la méthode de Pool.

Les cryoconcentrés fabriqués sur de larges pools de plasma ont l'avantage d'avoir une activité en facteur VIII bien standardisée, mais prédisposent à la transmission du virus de l'hépatite sérique.

Les Gamma Globulines

Elles sont les seules, avec l'albumine traitée, à ne pas transmettre l'hépatite sérique.

a) Les gamma globulines standards ou polyvalentes

Elles conservent de très larges indications, notamment en ce qui concerne la prévention de l'hépatite infectieuse ou épidémique, où elles s'avèrent efficaces.

Elles s'utilisent par voie intra musculaire, mais une préparation injectable par voie veineuse est actuellement disponible. Elle a subi un traitement enzymatique pour détacher le fragment FC (fixant le complément), c'est une forme réservée aux sujets réclamant de fortes doses d'anticorps (à gamma globulinémiques, brûlés, traitements par immunosuppresseurs).

b) Les gamma globulines spécifiques

Elles sont préparées par prélèvements de plasma sur des sujets hyperimmunisés selon la technique de plasmaphérèse : elle consiste en un prélèvement de sang suivi d'une centrifugation extemporanée afin de séparer le plasma (des globules) et de restituer immédiatement au donneur ses propres hématies en auto transfusion.

On prépare ainsi des globulines anti coquelucheuses, antivarioliques, anti ourliennes, également depuis peu des globulines anti tétaniques, anti rabiques, anti zostériennes, anti varicelle, enfin les anti D dans la prévention de l'iso immunisation Rhésus d'importance considérable.

Très récemment (164), ont été préparées par le CNTS, des gamma globulines spécifiques anti Australia d'intérêt majeur, ceci par fractionnement de Cohn à partir de plasma prélevé par plasmaphérèse chez des donneurs possédant un Anticorps anti Australie de haut titre.

L'utilisation thérapeutique préventive dans les six premiers jours suivant la contamination a été effectuée sur 75 sujets ne possédant pas HAA avant le traitement ; les effets de cette prévention, avec un recul de 6 mois, sont remarquables et donnent un essor nouveau aux tentatives de traitement des hépatites sériques.

L'albumine

Enfin, dernière étape d'une chaîne de fractionnement aussi complète que possible, l'albumine possède la plupart des avantages du plasma, sans présenter le risque de transmettre le virus de l'hépatite sérique, à condition d'avoir été chauffée 10 heures à 60°C.

Elle est utilisée dans le traitement des chocs (brulés, écrasés), ainsi que dans certains états de déficit protéique.

De nouvelles indications de l'albumine apparaissent en réanimation : poumons de choc, OAP, oedèmes cérébraux, tous cas où elle n'a d'intérêt que prescrite en quantités importantes et où elle est utile par son pouvoir oncotique.

LE PPSB

-:-:-:-

C'est une fraction d'origine plasmatique humaine contenant sous forme concentrée les facteurs de coagulation adsorbables par le phosphate tricalcique, c'est à dire, la prothrombine, la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur anti hémophilique B.

Ces facteurs étant ceux dont la synthèse dépend de la vitamine K et dont le déficit est cause de la tendance hémorragique telle qu'on l'observe dans l'hémophilie B, dans la maladie hémorragique du nouveau né, dans les intoxications par les dicoumariniques et dans certaines atteintes hépatiques.

Le PPSB est préparé à partir de pools de plasma humain (chaque litre correspondant à 4 donneurs est testé individuellement pour HAA par RIE), depuis le 1er Janvier 1972, alors qu'avant cette date c'est sur l'ensemble de pool qu'était appliqué cette même méthode, le pool servant à la préparation est de 150 litres, le plasma provient de sang collecté sur EDTA, des composants coagulants, une double élution par le citrate trisodique, enfin, une précipitation des facteurs actifs par l'éthanol une remise en solution, une stabilisation par de faibles doses d'héparine, une filtration stérilisante, une congélation à -50° et une lyophilisation après répartition en doses de 3,5 et 10 ml.

Telles sont, schématiquement résumées les diverses étapes de la fabrication du PPSB.

Cette fraction, présentée sous forme desséchée, doit être reconstituée au moment de l'emploi et injectée par voie intra veineuse lente.

Elle contient, par rapport à un volume égal de plasma frais non dilué, les facteurs II, VII et X, concentrés 30 à 40 fois et le facteur IX concentré 25 fois.

Indications du PPSB.

- a) surtout hémorragies et couverture chirurgicale chez l'hémophile B
- b) maladie hémorragique du nouveau né(MHNN).

Maladie due à une avitaminose K, sa physiopathologie n'est pas encore parfaitement claire : jeune néo natal, absence initiale de synthèse de vitamine K par le milieu intestinal encore stérile, immaturité hépatique ne permettant pas d'assurer la synthèse des facteurs de coagulation devant en tout cas faire rechercher la prise par la mère de médicaments anti vitaminiques K. (dérivés salicylés, dicoumariniques, anti épileptiques et notamment phénobarbital).

En raison de la lenteur (12 à 16 heures) et de l'inconstance des résultats obtenus par la vitamine K₁ seule l'adjonction de PPSB à raison de 1 ml par kilo de poids, a un effet thérapeutique excellent dans certains cas syndromes hémorragiques néo nataux.

D'une façon générale, l'usage du PPSB joint à la vitaminothérapie K₁ semble réservée aux cas où les manifestations hémorragiques sont extériorisées, sans atteinte importante de la volémie (contrôlée par hématooorite), sinon se pose l'indication d'une exsanguino transfusion.

Ce problème de la maladie hémorragique du nouveau né nous a tout particulièrement intéressé, en raison des types d'observations que nous présentons.

c) Intoxication par les Dicoumariniques.

Le PPSB est réservé aux syndromes hémorragiques avec effondrement du complexe prothrombique et hypocoagulabilité considérable (Souliez).

d) atteinte hépatique grave, avec effondrement du complexe prothrombique (résistant à la vitamine K), générateur d'hémorragie et seulement dans le cas où le malade saigne avec un temps de Quick allongé. (chez certains cirrhotiques par exemple, mais non chez tous).

e) Syndromes hémorragiques aigus par déficits complexes en facteurs de l'hémostase.

Le PPSB est une substance d'une rareté relative,provenant du sang de donneurs bénévoles,d'un prix de revient élevé,qui doit être en conséquence utilisé à bon escient,pour des indications bien définies et strictement limitées,où cette fraction s'avère être d'une efficacité remarquable.

Il est à souligner que l'utilisation intempestive et non justifiée de cette fraction coagulante a pu induire,dans quelques cas,la survenue d'un syndrome de consommation avec coagulation intra-vasculaire disséminée (chute des taux de fibrinogène et des plaquettes).

En Octobre 1970,KINGDON publie l'observation d'un jeune hémophile traité par Konyne ^R (concentré de facteurs II,VII,X et IX voisin du PPSB, mais d'un mode de fabrication différent,produit par les Laboratoires Cutter, Berkeley,Californie) pour une hémarthrose du genou,et qui développa une hépatite sérique HAA + (93).

A la suite de cette publication,BOKLAN fit parvenir aux " Annals of Internal Medicine ",en Février 1971,une lettre rapportant 4 cas d'hépatite sur 10 hémophiles B,traités par Hémoplex,appellation antérieure du Konyne (32).

En Mai 1971,HELLERSTEIN et DEYKIN vinrent confirmer,par l'apport de 3 nouveaux cas d'hépatite sur 12 sujets traités par Konyne,le risque de transmission de l'hépatite sérique chez les receveurs de ce produit (82).

Jusqu'à présent,la transmission du virus de l'hépatite sérique par l'intermédiaire du PPSB n'avait jamais été démontrée.

En 1967,LOELIGER (111) signale deux cas d'hépatite,de sévérité limitée,chez des hémophiles B ayant reçu du PPSB (lôt 226).

Une enquête ayant été menée par le CNTS Paris,ne permit pas d'incriminer le PPSB,puisque 13 autres patients traités avec le même lô t n'avaient présenté aucun symptôme d'hépatite.

En 1970, Kunst, Haanen et Willems (103), s'attachant à la prévention des hépatites chez les hémophiles B, étudièrent précisément la possibilité de transmission d'HAA par le PPSB, (le cryoprécipité s'étant déjà montré vecteur d'HAA chez les hémophiles A), dont l'utilisation est fréquente chez ces sujets.

Ils prennent, pour cela du sang de deux sujets dialysés chroniques HAA +, qu'ils recueillent sur EDTA et dont ils récupèrent le plasma : ils le mélangent avec un volume égal de plasma de sujets HAA - (recueilli sur EDTA) et constatent, en fabriquant du PPSB à partir de ce plasma contaminé, qu'il contient HAA, mais à un titre plus faible que le plasma de départ. (1/256. 1/64).

Ces auteurs n'ont pas expérimenté le produit final pour savoir s'il était infectant.

Malgré la fréquence relativement élevée des hépatites virales chez les hémophiles semble un élément en faveur de l'infectivité du PPSB.

Pour notre part, nous pensons que le PPSB a pu dans quelques cas transmettre l'hépatite virale :

Deux de nos observations montrent que l'utilisation du PPSB, à l'exclusion de tout autre produit sanguin, injecté par voie veineuse, avec du matériel à usage unique, chez deux nourissons traités pour maladie hémorragique, a induit deux hépatites sériques HAA +, dont l'une banale et l'autre à évolution fatale.

L'intérêt de ces hépatites a été de survenir sur un terrain antérieurement vierge de toute agression (comparativement à celui des sujets adultes) en néonatalogie ; les mères de ces deux enfants ayant été testées à la recherche d'HAA et s'étant révélées négatives (HAA -).

Par ailleurs, connaissant la possibilité de transmission autre que par la voie parentérale unique pour l'hépatite sérique nous avons recherché HAA chez l'ensemble du personnel hospitalier du service de nourissons où avaient été primitivement traités les deux enfants.

Nous avons trouvé 2 porteurs d'HAA sur 60 sujets : la première personne a fait une hépatite 15 jours après le prélèvement (c'est à dire en fait plusieurs semaines après la maladie des deux enfants), la seconde n'est arrivée dans le service que 2 mois après le passage de ces enfants.

Une enquête faite pour retrouver les numéros de lots incriminés n'a pu que circonscrire un certain nombre de lots, sans avoir la possibilité de dire qu'il sagissait de l'un ou de l'autre.

Mais il est cependant d'importance, qu'au milieu de ces lots, on ait pu noter le n° 801 déjà rendu responsable, a la même période, d'hépatites dont une à évolution fatale, à Toulon et à Montain.

L'étude de ces lots en Microscopie Electronique est actuellement en cours. *

Il n'en reste pas moins vrai que, en raison de l'intérêt thérapeutique considérable du PPSB, il est souhaitable que les personnes amenées à le prescrire ne restreignent en rien l'utilisation de ce produit, puisque les méthodes les plus sensibles de détection de HAA sont maintenant employées (1er Janvier 1972) sur les pools de plasma destinés à la fabrication de ce produit indispensable.

* Nous n'avons pu obtenir en dépit des demandes réitérées, les observations de ces patients.

Quelques autres cas ont été notés pour lesquels une enquête est actuellement en cours.

FRACTIONS	AU/SH en Unités/ Fraction (Un/ml)	
	Fractionnement I	Fractionnement II
Plasma	400 000	400 000
Cryoprécipité	5 000	1 250
Fraction I	2 750	2 500
Surnageant I	490 000	224 000
Facteur IX (complexe)	66	10
Surnageant [*] I	477 000	222 000
Fraction II + III	33 000	-
Surnageant II + III	256 000	354 000
Surnageant IV ₁	187 500	150 000
Fraction IV ₁	56 000	87 600
Surnageant IV ₄	65 200	-
Fraction IV ₄	22 000	34 000
Surnageant V	-	-
Fraction V	20 000	-
Surnageant II.III _W	-	-
Fraction II.III _W	50 000	17 000
Surnageant III	-	-
Fraction III	36 400	-
Fraction III ₁	-	28 800
Fraction III _{2.3}	-	200
Surnageant II	-	-
Fraction II	-	-

Distribution de AU/SH dans les fractions préparées à partir de plasma AU SH +. Le plasma de départ avait un titre de 1/16.

*Après enlèvement du complexe Facteur IX

FRACTIONS DE COHN

FRACTION I	Fibrinogène . Facteur anti hémophilique A
FRACTION II	Globulines alpha. Immunoglobulines
FRACTION III	
III ₀	Globulines bêta. (Lipoprotéines)
III ₁	Surtout Globulines bêta, mais aussi alpha et gamma(isoagglutinines)
III ₂	Surtout Globulines bêta, mais aussi alpha (prothrombine)
III ₃	Surtout Globulines bêta, mais aussi alpha (plasminogène)
FRACTION IV	
IV ₁	Surtout Globulines alpha, mais aussi bêta
IV ₂	Globulines alpha et bêta, albumine
FRACTION V	Albumine.

PRINCIPAUX FACTEURS DE LA COAGULATION

Facteurs de coagulation	Caractères Physico- Chimiques	Mobilité Electrophorétique	Fraction de Cohn
Fibrinogène	Euglobuline	entre α et β	I
Facteur plaquettaire III	Lipoprotéine phosphatide		
Thrombine			III ₂ III ₃
Prothrombine	Glyco protéine Euglobuline	alpha	I. II
Proaccélérine V	Pseudoglobuline		II. III
Proconvertine VII	Pseudoglobuline		III ₂
Facteur anti hémophilique A VIII	Euglobuline	Béta 2	I
Facteur anti hémophilique B IX	Euglobuline Pseudoglobuline	Béta 2	IV
Antithrombine	Pseudoglobuline	Alpha	III ₂
Fibrinolysine	Euglobuline		III ₂
Antifibrinolysine	Pseudoglobuline Albumine	Alpha	V
Anticéphaline	Lipide		IV ₂

systématique d'HAA chez les donneurs de sang permette de limiter le risque de l'hépatite d'inoculation.

Mais même si les hépatites sériques sont devenues plus fréquentes, elles restent cependant dans le domaine de l'exception chez l'enfant sauf chez ceux atteints d'une maladie nécessitant l'usage répété de sang ou dérivés : hémophiles, thalassémiques, leucémiques, insuffisants rénaux en dialyse, où elle se présente généralement sous forme atténuée cliniquement, mais évoluant fréquemment vers la chronicité.

Krugman et Giles (97) ont pu donner, après leurs travaux à l'école de Willowbrook, une synthèse des éléments cliniques, biologiques et immunologiques se rapportant à chacun des deux types d'hépatite virale chez l'enfant.

- La première, l'hépatite à virus A, à recrudescence hivernale dite encore MS₁, se rapprochant de l'hépatite infectieuse.

Elle a une période d'incubation courte, et est relativement peu ictérogène chez l'enfant.

Sur le plan biologique, elle se caractérise par une cytolysse franche avec un pic élevé mais transitoire des transaminases, et une atteinte mésenchymateuse traduite par la perturbation des tests de floculation (thymol).

L'étude épidémiologique nous a montré sa forte contagiosité facilement combattue par l'utilisation préventive de gamma globulines standards.

L'antigène Australia n'y est jamais présent mais d'autres antigènes pourront y être un jour mis en évidence tel l'EHAA ou Antigène Milan de Del Prete.

La maladie provoque une augmentation des IgM.

- La seconde, l'hépatite sérique à virus B ou MS₂, présente un délai d'incubation plus long, avec cytolysse modérée, mais prolongée dans les cas habituels (jusqu'à 8 mois parfois) et respect des tests de floculation.

Cette forme d'hépatite est également hautement contagieuse contrairement à la notion communément répandue.

L'Antigène Australia est toujours retrouvé, selon certains auteurs, si le prélèvement est fait à temps et répété.

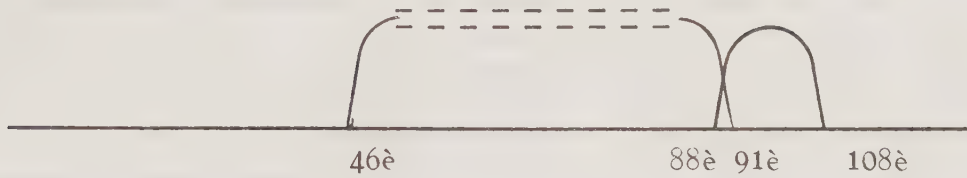
La maladie semble d'après Krugman et Giles, ne pas provoquer d'élévation nette des immunoglobulines sériques.

L'infection accidentelle ne peut être prévenue que par l'utilisation de gamma globulines spécifiques. (Voir traitement).

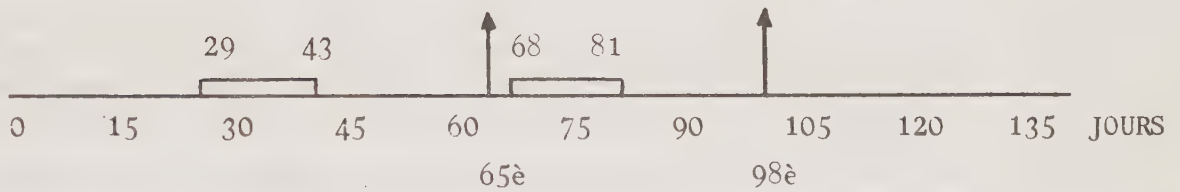
SGOT
(Titre)

Transmission parentérale

Transmission orale



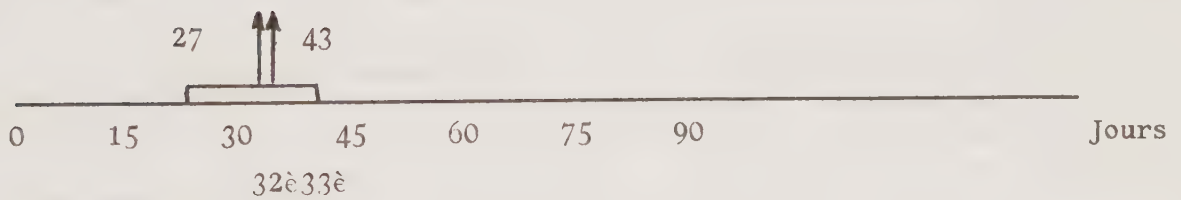
Antigénémie
H A A



Hépatite Sérique

65è jour : moyenne d'incubation (voie parentérale)

98è jour : moyenne d'incubation (voie orale)



Hépatite Infectieuse

32è jour : moyenne d'incubation (voie orale)

33è jour : moyenne d'incubation (voie parentérale)

	I.H.	S.H.
Délai d'incubation	15. 40 jours	50. 160 jours
Mode de début	Habituellement aigu	Habituellement insidieux
Fièvre	Fréquente, parfois élevée précède l'ictère	Moins fréquente, modérée
Groupes d'âges	Habituellement enfants et adultes jeunes	Tous âges
Saison	Automne hiver	tou tes saisons
Ictère	Enfant : rare Adulte : plus fréquent	Enfant : rare Adulte : plus fréquent
Perturbation SGOT	Transitoire 1 à 3 semaines	Prolongée 1 à 8 mois
Perturbation Thymol	En général augmenté	Normal sans ictère, parfois touché si ictère
Taux d'IgM	En général augmenté	Normal sans ictère parfois touché si ictère
HAA dans le sang	Jamais présent peut-être EHAA (Del Prete)	Présent en période d'incubation et phase aigue Peut persister dans certains cas.
Virus dans les selles et Urines.	Présent fin incubation et phase aigue	peut-être présent mais pas de preuve directe.
Virus dans le sang	Virémie brève. Présent fin incubation et phase aigue précoce	Virémie durable. Présent fin incubation et phase aigue. Peut persister
Immunité homologue hétérologue	présente absente	Inconnue absente
Prophylaxie par gamma globulines standards	efficace statistiquement	insuffisante statistiquement
Transmission	orale+parentérale	parentérale+orale

L'agression virale se traduit essentiellement par des lésions des hépatocytes, d'importance variable, également variable dans le temps.

A ces lésions de cytolysé hépatique, s'associe une réaction inflammatoire allant de la simple mobilisation péri lésionnelle des cellules plasmo-lymphocytaire à la prolifération mésenchymateuse entraînant un remaniement de l'architecture lobulaire.

L'étendue et la topographie de ces lésions sont des facteurs conditionnant l'existence d'une cholostase, ainsi qu'une insuffisance hépato-cellulaire pouvant devenir gravissime.

1 - La cytolysé

Elle se caractérise par la libération dans le sang du contenu des cellules (lysées) , notamment de certains enzymes cellulaires tels que les transaminases glutamo-pyruviques à spécificité hépatique, mais aussi des deshydrogénases (lactique, maliques isocitriques).

Le dosage de la L glutamo déshydrogénase, difficile et coûteux, présente un intérêt certain car c'est un enzyme mitochondrial dont la libération nécessite la destruction de l'hépatocyte.

Dans le cas de l'hépatite sérique, Krugman (97) a pu étudier sur une grande échelle la corrélation entre la date de contamination et l'apparition des perturbations enzymatiques qui s'étalent en moyenne du 46^e au 91^e jour et 10 à 50 jours après la détection d'HAA pour une contamination parentérale.

Si la voie d'infestation est orale, les perturbations des transaminases sont notées du 88^e au 108^e jour et 20 à 27 jours après la mise en évidence d'HAA dans le sang circulant.

Les perturbations enzymatiques dans l'hépatite sérique sont d'intensité modérée mais relativement prolongées, contrairement au cas de l'hépatite infectieuse où le pic de transaminases est en général élevé mais brièvement.

2 - Les réactions inflammatoires

Elles se traduisent par une élévation variable des immunoglobulines.

L'étude des réactions de floculation reflète cette élévation, notamment les réactions de Kunkel au zinc et de Hanger.

La réaction de Mac Lagan traduit les perturbations des bêta-globulines, tandis que la réaction de Gros est le reflet du rapport Albumine Globulines gamma.

Les réactions de floculation peuvent être modifiées dans l'hépatite infectieuse, alors qu'elles sont généralement respectées dans l'hépatite sérique.

3 - L'étendue et l'importance de la cytolyse peuvent conditionner la survenue d'un ictère : la mesure du taux de bilirubine surtout conjuguée, dans les hépatites virales, permet de le quantifier.

Par ailleurs, il existe une chute modérée du cholestérol total sanguin, tandis que les phosphatases alcalines s'élèvent modérément.

Dans certains cas où la cholestase est au premier plan, il est indispensable d'avoir mis en évidence les perturbations biologiques de cytolysé et d'inflammation dès le départ.

En effet si, après quelques semaines d'évolution on se trouve devant un ictère cholestatique, où, avec des chiffres de bilirubine comparables à ceux des ictères par obstruction, on observe une augmentation nette du taux de cholestérol total et des phosphatases alcalines, se posera alors le problème d'une cholestase, de diagnostic étiologique difficile puisque les perturbations biologiques de cytolysé et d'inflammation auront déjà pu régresser.

4 - L'insuffisance hépato-cellulaire.

Elle est bien traduite par la chute des éléments du complexe prothrombique, généralement modérée et rapidement réparée dans les hépatites bénignes, ainsi que par le taux d'estérification du cholestérol.

Mais la crase sanguine prend une valeur considérable dans les cas d'hépatites graves où l'ensemble des facteurs II, VII, X, et V peuvent s'effondrer à des taux inférieurs à 30% voire à 10% dans les hépatites fulminantes.

La proaccélérine est un facteur dont l'atteinte semble de mauvais pronostic. Sa diminution n'est jamais observée dans les hépatites bénignes.

Au total, les examens indispensables pour suivre l'évolution de la maladie : Transaminases, réactions de floculation, bilirubine, libre et conjuguée, phosphatases alcalines, facteurs du complexe prothrombique.

Si cela est possible, on ajoutera à cette liste initiale le dosage du cholestérol total avec taux d'estérification l'électrophorèse des protides, le dosage de l'ammoniémie dans les formes graves ainsi que la recherche d'une hyper amino acidémie.

5 - Dans tous les cas, on tentera de détecter le système Australia.

L'antigène associé aux hépatites infectieuses EHAA dont la spécificité n'est pas encore évidente ne peut être recherché de façon systématique en raison de l'absence d'antisérum spécifique.

6 - L'étude de l'excrétion de la BSP n'est utilisable en Pédiatrie que si l'on dispose de microméthodes ne demandant que peu de sérum par échantillon.

Normalement, après la 3ème semaine de la vie, la concentration sanguine de BSP après injection de 2ml par kilo de poids ne dépasse pas 25% après 15 minutes et 5% après 45 minutes.

7 - La ponction biopsie du foie.

Elle est actuellement facile, même chez le nourrisson, chez l'on emploie la technique de biopsie aspiration à l'aiguille de Cazal.

Mais elle ne peut être effectuée qu'en l'absence de troubles de l'hémostase.

Elle était jusqu'à présent considérée comme sans intérêt dans l'hépatite virale bénigne, elle puisait ses principales indications dans les hépatites prolongées.

Mais il semble qu'actuellement certains auteurs veuillent élargir ses indications, notamment chez le nourrisson.

(Par ailleurs sur le plan de la recherche elle permet de pratiquer une immunofluorescence).

HAA ET HEPATITE CHRONIQUE

$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{7}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{9}$ $\frac{1}{10}$ $\frac{1}{11}$ $\frac{1}{12}$ $\frac{1}{13}$ $\frac{1}{14}$ $\frac{1}{15}$ $\frac{1}{16}$ $\frac{1}{17}$ $\frac{1}{18}$ $\frac{1}{19}$ $\frac{1}{20}$ $\frac{1}{21}$ $\frac{1}{22}$ $\frac{1}{23}$ $\frac{1}{24}$ $\frac{1}{25}$ $\frac{1}{26}$ $\frac{1}{27}$ $\frac{1}{28}$ $\frac{1}{29}$ $\frac{1}{30}$ $\frac{1}{31}$ $\frac{1}{32}$ $\frac{1}{33}$ $\frac{1}{34}$ $\frac{1}{35}$ $\frac{1}{36}$ $\frac{1}{37}$ $\frac{1}{38}$ $\frac{1}{39}$ $\frac{1}{40}$ $\frac{1}{41}$ $\frac{1}{42}$ $\frac{1}{43}$ $\frac{1}{44}$ $\frac{1}{45}$ $\frac{1}{46}$ $\frac{1}{47}$ $\frac{1}{48}$ $\frac{1}{49}$ $\frac{1}{50}$ $\frac{1}{51}$ $\frac{1}{52}$ $\frac{1}{53}$ $\frac{1}{54}$ $\frac{1}{55}$ $\frac{1}{56}$ $\frac{1}{57}$ $\frac{1}{58}$ $\frac{1}{59}$ $\frac{1}{60}$ $\frac{1}{61}$ $\frac{1}{62}$ $\frac{1}{63}$ $\frac{1}{64}$ $\frac{1}{65}$ $\frac{1}{66}$ $\frac{1}{67}$ $\frac{1}{68}$ $\frac{1}{69}$ $\frac{1}{70}$ $\frac{1}{71}$ $\frac{1}{72}$ $\frac{1}{73}$ $\frac{1}{74}$ $\frac{1}{75}$ $\frac{1}{76}$ $\frac{1}{77}$ $\frac{1}{78}$ $\frac{1}{79}$ $\frac{1}{80}$ $\frac{1}{81}$ $\frac{1}{82}$ $\frac{1}{83}$ $\frac{1}{84}$ $\frac{1}{85}$ $\frac{1}{86}$ $\frac{1}{87}$ $\frac{1}{88}$ $\frac{1}{89}$ $\frac{1}{90}$ $\frac{1}{91}$ $\frac{1}{92}$ $\frac{1}{93}$ $\frac{1}{94}$ $\frac{1}{95}$ $\frac{1}{96}$ $\frac{1}{97}$ $\frac{1}{98}$ $\frac{1}{99}$ $\frac{1}{100}$

Une définition très générale des hépatites chroniques a été proposée par Sherlock :

" C'est une inflammation chronique du foie, durant plus d'un an, sans régénération nodulaire, ni remaniement architectural caractéristique d'un processus cirrhogène.

- Depuis longtemps, les rapports entre hépatite virale aiguë, hépatite chronique et hépatite **chronique** à évolution cirrhogène sont débattus, soulevant en quelque sorte le même problème que celui posé par la cirrhose éthylique et ses trois stades ; nécrose fibrose cirrrose.

- L'évolution dans le temps serait conditionnée soit par la persistance de l'élément agresseur, virus ou corps chimique comme l'alcool, soit par la réaction immune de l'hôte.

- C'est pourquoi de nombreux auteurs cherchent la place de l'hépatite virale HAA positive dans le cadre des hépatites chroniques.

Avant de rapporter les résultats des divers travaux actuels il nous semble utile de rappeler brièvement les types anatomiques d'hépatites chroniques en nous basant sur les essais de classification de De Groote et Popper (49), de Vischer (182), de Mackay (118) et d'autres auteurs.

1°) les hépatites chroniques persistantes

Ce sont celles dont l'évolution s'étale sur plus d'une année.

La maladie débute comme une hépatite aiguë, mais avec des signes cliniques et biologiques discrets.

Histologiquement existe une infiltration périportale de cellules lymphomonocytaires sans aire de nécrose focalisée, sans altération de la structure lobulaire, la fibrose est absente ou très minime.

Le pronostic en semble bon et ne présente pas d'après Becker et Sherlock d'évolution cirrhogène (19).

L'hépatite virale prolongée entre donc dans ce cadre.

2°) Les hépatites réactives non spécifiques

Elles constituent un sous groupe des précédentes, proposé par De Groote et Popper (49), pour distinguer les hépatites survenant chez des sujets atteints de maladies extra hépatiques, comme manifestation réactionnelle, au niveau du foie, d'affections lésant initialement d'autres organes ou systèmes.

3°) Les hépatites chroniques agressives

Ce terme exprime une entité histologique à évolution cirrhogène possible.

Elles sont anatomiquement caractérisées par des lésions portales avec nécrose parcellaire péri-portale de séquestration (piecemeal necrosis) et fibrose plus ou moins accentuée à évolution cirrhogène micro ou macro nodulaire.

Cliniquement, elles évoluent sous forme d'ictères récidivants.

Le terme d'Hépatite Chronique active est employé abusivement semble-t-il, d'après Vischer (182) et devrait être réservé à la forme d'hépatite dite " lupoïde " décrite par Mackay (118), avec présence d'auto-anticorps : en effet cette forme, dite aussi "des femmes jeunes" (Kunkel et Slater), ou " plasmocytaire " (Page et Good), outre son contexte de maladie de système (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé) et son histologie de type "rejet", est caractérisée par la présence d'anticorps anti-muscle lisse (65%) de cellules de Hargrave (cellules L.E.) dans 10 à 15% des cas, du facteur rhumatoïde et d'une hyper gamma globulinémie.

Au contraire, dans les hépatites chroniques agressives autres que l'hépatite chronique active on ne met pas en évidence la présence d'auto-anticorps.

La confusion existant dans cette terminologie est expliquée par celle de l'étiquetage des groupes cliniques étudiés. Cela permet de comprendre les divergences des résultats des auteurs en ce qui concerne l'incidence des antigènes Australia (voir tableau).

4°) La cirrhose post-nécrotique cryptogénétique

Elle n'a ~~pas~~ été étudiée, d'après nos recherches, que par Sherlock (62) et Wright (188) en ce qui concerne la présence d'HAA, qui n'a été retrouvé que dans un cas sur 49 par Sherlock, et dans un cas sur 26 (Wright).

Mais ce dernier suggère que l'absence d'antigène Australia chez les sujets atteints n'exclut pas la possibilité que cette lésion représente la phase inactive d'une hépatite chronique active avancée, à moins qu'elle ne corresponde à une cirrhose éthylique non avouée, nutritionnelle ou métabolique.

5°) La cirrhose biliaire primitive

(Chronic non suppurative destructive cholangitis).

Outre l'hépatite "lupoïde" ou hépatite chronique active, considérée jusqu'à présent comme une hépatite auto-immune, une autre forme d'hépatite chronique fait intervenir des auto anticorps :

C'est la cirrhose biliaire primitive, appelée maladie de Hanot en France. C'est une maladie rare, atteignant avec prédilection la femme d'âge moyen, caractérisée par un ictère cholostatique avec prurit intense, évoluant sur plusieurs années, sans obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, vers une cirrhose fatale.

Sur le plan immunologique, on y trouve avec une fréquence très élevée (92%) des anticorps anti-mitochondries : la constatation est pratiquement pathognomonique et permet d'après Doniach (200) de ne pas contrôler chirurgicalement la liberté des voies biliaires extra-hépatiques, autrefois faite systématiquement quand ce diagnostic était évoqué. De plus les réactions d'hypersensibilité retardée, et les tests de stimulation lymphoblastique y sont fréquemment déprimés.

Sur le plan histologique :

Les lésions initiales atteignent les canaux biliaires inter-lobulaires. à certains endroits existe un remaniement épithélial nécrotique entouré d'une réaction chronique inflammatoire, qui peut être granulomateuse ou même prendre l'aspect de follicules lymphoïdes.

L'inflammation portale conduit à la fibrose ; certains espaces péri-lobulaires peuvent présenter des lésions nécrotiques et inflammatoires conduisant finalement à la cirrhose.

Fox (62) Wright(188) Vischer(182), n'ont pas retrouvé le système Australia dans cette maladie, alors que Prince fait état de 90% de positivité.

Cela repose le problème de la sensibilité des méthodes de détection employées d'un auteur à l'autre.

	évolution cirrhogène	atteinte multiple systématique	répartition selon le sexe	anticorps anti mitochon drie	anticorps anti muscle	HAA Lisse
Hépatite chronique persistante	-	-	H sup F	-	-	+
Hépatite réactive non spécifique	-	+				
Hépatite chronique agressive	+	-	H sup F	-	-	+
Hépatite chronique active	+	+	F sup H	+	+	-
Cirrhose biliaire primitive	+	-	F sup H	+	+	+

D' après Vischer (182)

La découverte d'HAA, comme l'un des agents responsables de la forme sérique de l'hépatite virale, directement identifiable par microscopie électronique, et dont la présence peut-être déterminée et quantifiée par des techniques immunologiques relativement simples, de même que la présence de son anticorps spécifique, a suscité de nombreux travaux cherchant à établir la corrélation entre la présence du virus HAA, de l'anticorps anti-HAA et le mode évolutif des hépatites.

- Dans les cas à évolution simple, l'analyse séquentielle de l'antigénémie avec ou non réponse immune productrice d'anticorps circulants, et clearance de l'antigène hors de l'organisme en un temps variable, a été relativement bien étudiée.

- L'interprétation des données de la littérature, concernant les rapports entre les hépatites chroniques et HAA, fait ressortir des résultats souvent contradictoires, lesquels ont fait douter plus d'un clinicien du rôle pathogène de HAA dans ces situations.

Krugman, Giles et Barker suggèrent que si HAA peut encore être trouvé chez un malade quatre mois après le début de l'hépatite aigüe, il sera par la suite indéfiniment retrouvé (97).

Cependant, la persistance d'HAA survient plus souvent après une hépatite intraclinique qu'après une hépatite sérique aigüe franche (Bruce White 179).

Parmi les sujets trouvés porteurs d'HAA, certains n'ont pas toujours, dans leur antécédents, la notion d'hépatite, mais ont parfois une hépatite chronique histologique, même si leurs examens biologiques et en particulier leur taux de transaminases n'est pas perturbé (Wright). (188)

Shulman suggère que la survenue d'une hépatite chronique est d'autant plus fréquente que la dose infectante initiale de virus ayant induit la maladie est plus faible (150).

auteurs	Type d'hépatite chronique	Nb. de sujets	Nb. HAA +	% HAA +
Becker Andres (19)	Hépatite chronique persistante	14	0	0
Wilkey (33) Boston USA	Hépatite chronique active	30	7	23
x (62) Andres	hépatite chronique persistante	7	3	40
	hépatite chronique agressive	19	0	0
	hépatite chronique active	32	0	0
	Cirrhose cryptogénétique	49	1	2
	Cirrhose biliaire primitive	39	0	0
	Cancer primitif du foie	49	2	2
Thick (69) Chester USA	hépatite chronique active	31	3	10
Clark (118) Albourne	hépatite chronique active	53	2	4
Prince (136) New York USA	cirrhose biliaire primitive	10	9	90
Ng Sun rmose	cancer primitif du foie	55	44	80
Flsh (186) Vietnam	cancer primitif du foie	26	0	0
Right (188) New Haven A	hépatite virale prolongée	14	7	50
	non guérie subaigue nécrosante	15	4	27
	hépatite chronique active	24	6	25
	cirrhose cryptogénétique	26	1	4
	cirrhose biliaire primitive	44	0	0
Schser (182) Suisse	hépatite chronique persistante	15	3	20
	cirrhose biliaire primitive	13	0	0
Swalka (187) Autriche	hépatite chronique persistante	28	12	43
	hépatite chronique agressive	21	13	62

Wright et Mac Collum en 1969 ont étudié l'incidence d'HAA dans les hépatopathies chroniques ; ils en concluent que la persistance de l'infection par le virus de l'hépatite sérique peut jouer un rôle physiopathologique majeur dans l'étiologie d'une hépatite chronique agressive, où HAA a été retrouvé de façon intermittente. (188)

Cela est en accord avec les résultats de Bulkley (33), Gitnick(69), et Wewalka (187), tandis que Mathiews et Mackay en Australie (118), Fox et Sherlock (62) en Angleterre trouvent une fréquence beaucoup plus faible d'HAA dans les hépatites chroniques agressives. Wewalka invoque, pour expliquer ces discordances, le rôle " chronicisant " des traitements corticoïdes donnés à la phase aigue.

D'autre part, les malades étudiés par Mackay et Fox étaient pour la plupart des jeunes femmes ayant par ailleurs des auto-anticorps, et semblaient mieux correspondre au cadre limité de l'hépatite chronique active.

Wright (188) et Vischer (182) ont montré le caractère d'exclusion mutuelle existant entre d'une part HAA circulant et d'autre part les anticorps anti-muscle lisse ou anti-mitochondrie.

Cette objection a conduit Fox et Sherlock (155) à reprendre en parallèle l'étude de la présence d'HAA et des anticorps anti-muscles lisses.

Chez 17 patients, n'ayant pas ces anticorps, qui étaient atteints d'hépatite chronique soit persistante, soit agressive, ils ont trouvé HAA circulant : 5 de ces patients ont par la suite développé un cancer primitif du foie.

Vogel (183) et Barker ont également publié qu'une proportion non négligeable de sujets ayant un hépatome étaient aussi porteurs d'HAA. (18/45 soit 40%). La fréquence la plus élevée 80% a été trouvée à Formose par Tong et Sun. Prince, (139) lui trouve 29 patients avec cancer primitif du foie parmi lesquels 12 ont HAA circulant soit 43% et Sankalé à Dakar 88 sur 201 soit 42% (144).

Welsh au Vietnam(186), lui ne trouve aucun porteur d'HAA sur 26 hépatomes et met en doute la fiabilité de tels chiffres en raison du

haut pourcentage d'HAA dans la population présumée saine où vivent les malades étudiés.

Ces chiffres impressionnants laissent cependant envisager la possibilité d'une séquence hépatite virale inapparente, cirrhose post-virale et cancer sur cirrhose?

L'hépatite virale aiguë est considérée par certains auteurs comme capable d'induire une cirrhose biliaire primitive. C'est pourquoi Fox (62), Wriht(188), et Vischer (182), ont recherché systématiquement HAA chez les malades atteints. Ils n'ont trouvé aucun porteur d'antigène Australia.

Prince et Burke (136), quant à eux, ont mené leur recherche en utilisant la méthode de contre électrophorèse à haut voltage qui leur a permis de trouver 9 patients sur 10 atteints de cirrhose biliaire primitive par ailleurs porteurs d'HAA. Mais, Shulman suggère que cette méthode porte à caution car elle peut donner des résultats faussement positifs. (150).

Cependant, Krohn et Finlayson (95), ont trouvé que des sérums de sujets atteints de cirrhose biliaire primitive semblaient contenir, en microscopie électronique des aggrégats antigène Australia-anticorps avec des particules d'HAA libres en excès.

Vischer (182), s'étonne de l'effet hépatotoxique isolé de tels complexes dans la pathogénie de la cirrhose biliaire primitive, en se référant à l'expérimentation animale : des complexes circulants antigène-anticorps produisent chez les animaux des lésions plus sévères au niveau du glomérule rénal que dans le foie.

Dans une statistique récente portant sur 253 malades entrés en 18 mois à l'hôpital de Copenhague pour hépatite aiguë, Nielsen(127) a trouvé 112 fois HAA.

88 patients n'en furent porteurs que transitoirement (1 à 13 semaines).

Parmi les 24 sujets restants, chez lesquels HAA était encore détectable après 13 semaines d'évolution, 11 développèrent des signes cliniques biologiques et histologiques d'hépatites chroniques persistantes.

Nielsen en conclue que 4 à 5 des sujets atteints d'hépatite virale aigue restent porteurs persistants d'HAA pendant plusieurs mois et que dans ce groupe l'hépatite chronique peut se développer.

Wright (189), a publié le cas d'une enfant de 4 mois ayant fait une hépatite aigue par contamination maternelle, avec présence d'HAA et évolution cirrhogène, dans le cadre d'une hépatite chronique agressive.

L'auteur a trouvé dans deux échantillons de sérum de l'enfant des particules ressemblant aux paramyxovirus en microscopie électronique.

Zuckerman (195) a étudié tout particulièrement les échantillons de sérum d'un sujet atteint d'hépatite chronique active cirrhogène, qui n'étaient pas porteurs d'HAA, mais qui présentaient une activité anti-complémentaire en fixation du complément. Il eut la surprise d'y trouver en microscopie électronique des structures de type viral, de morphologie comparable aux virus du groupe des corona virus. Cela lui semble d'une importance considérable car le virus de l'hépatite de la souris est classé comme appartenant à ce même groupe des corona virus. Il ne retrouva pas ces particules virales dans un échantillon de pool de sérum MS₁ de Jiles.

Krugman trouve un pourcentage de passage à la chronicité des hépatites virales aigues plus élevé chez l'enfant (36) que chez l'adulte.

Il semble donc que l'hépatite aigue HAA positive puisse évoluer vers la chronicité et parfois même vers la cirrhose.

L'hépatite chronique agressive post-virale serait caractérisée par une antigénémie HAA prolongée à dominance de germes tubulaires en microscopie électronique et par une réponse immune insuffisante (Almeida). Pourtant la plupart des auteurs préconisent paradoxalement l'utilisation thérapeutique d'immuno-suppresseurs et rapportent des cas de rémission. En réalité l'impression de contradiction vient du fait que les deux types d'immunité humorale et cellulaire sont intimement liées.

Certaines discordances apparaissent après récapitulation des résultats de nombreux auteurs : Prince, et Krohn affirment retrouver l'antigène Australia dans des cas de cirrhose biliaire primitive alors

que cette présence est déniée par d'autres auteurs et non des moindres.

Zuckerman et Taylor ont mis en évidence des anticorps anti-muscle lisse dans l'hépatite aiguë HAA négative.

Par ailleurs, HAA est retrouvé dans certaines maladies de système avec une fréquence non négligeable dans la périartérite noueuse (Trepo) (175), dans le lupus érythémateux disséminé (Doniach).

Le virus de l'hépatite serait-il la cause des hépatites chroniques dites auto-immunes dans lesquelles les auto-anticorps deviendraient conséquence de l'atteinte virale initiale ?

Le fait que les mongoliens soient particulièrement susceptibles au processus leucémique confirmerait cette notion d'autant plus que Mella et Lang (119) ont montré que l'adjonction dans les cultures in vitro de sérum de sujets en période de convalescence d'hépatite entraîne des anomalies chromosomiques, le sérum des malades en période aigue bloquant les mitoses.

II - HAA et Lèpre

La fréquence de HAA été trouvée par Blumberg (23) deux à trois fois plus élevée chez les lépreux lépromateux (9,4%) et chez les patients atteints d'une forme frontière de lèpre lépromateuse (9,9%) que chez les sujets atteints de la forme tuberculoïde (3,4%) ou chez les personnes non lépreuses résidant dans la même région (4,8%) ceci plus souvent chez l'homme que chez la femme, plus souvent chez les jeunes que chez les vieux.

En effet, cette statistique a été faite à Cebu, aux Iles Philippines, où l'ensemble de la population présente déjà une fréquence notablement élevée de porteurs d'HAA.

Ces différences peuvent-elles être réellement considérées comme significatives ? Ou bien la prévalence d'HAA dans une léproserie, où vivent en collectivité, les malades atteints de la forme lépromateuse, seule forme contagieuse de la lèpre, tient-elle simplement à un facteur épidémiologique ?

Blumberg (27) suggère que ces sujets ont une réponse immune déficiente par rapport aux sujets bien portants ou à ceux atteints de la forme tuberculoïde.

Leur hypersensibilité cellulaire est diminuée, comme le prouve la non réponse au test cutané à la lépromine et à d'autres antigènes, le rejet retardé de greffes, l'incapacité de leur système lymphocytaire à la transformation après une stimulation par la phyto hémagglutinine (Turck). (205)

III - HAA et Trisomie 21

Blumberg et coll. (22) trouvèrent la fréquence la plus élevée (30%), de sujets HAA + dans une institution pour mongoliens.

Sutnick et coll. (26) reprit cette étude et trouva une différence significative entre divers groupes de sujets atteints de trisomie 21, selon qu'ils appartenaient à une vaste collectivité (28% positifs) ou à une institution d'importance limitée (3%). De plus il ne détecta pratiquement pas HAA chez des mongoliens non institutionnalisés.

Ces auteurs conclurent qu'un facteur d'environnement, ainsi qu'un facteur génétique et peut-être immunologique intervenait dans cette répartition.

En effet, ils constatèrent d'une façon générale la diminution de l'immunoglobuline IgM chez les mongoliens, avec parallèlement une augmentation de l'IgG chez ceux qui vivaient en collectivité, en relation avec la plus grande fréquence de HAA chez ces mêmes sujets.

Szmunes (173), ne trouva pas une fréquence notablement plus élevée parmi les mongoliens que chez les sujets retardés mentaux d'un autre type.

Cela le conduisit à admettre avec Kurgman et Giles (96).(97), que la fréquence d'HAA chez les mongoliens était d'autant plus élevée que les sujets étaient placés plus jeunes en collectivité.

La survenue, la répartition et la persistance d'HAA dans les collectivités pour enfants retardés mentaux de toutes origines semblent influencés d'avantage par l'âge auquel les sujets ont été exposés et la durée de l'exposition, que par l'étiologie de leur retard mental.

Cependant, une hypothèse intéressante a été formulée par Stoller et Collman (168), basée sur la constatation d'une augmentation de fréquence des naissances d'enfants trisomiques 21, 9 mois après une hépatite chez la mère. Le virus serait, dans certains cas au moins, selon ces auteurs, la cause du syndrome de Down, lui-même en ayant atteint l'oeuf vieillissant.

Cette association fut récemment encore confirmée par Kucera (101).

Elle conduit à la notion de tolérance immune, de caractère héréditaire proposée par Blumberg, d'après les recherches faites sur les familles de mongoliens et explique leur prédisposition à devenir porteurs au long cours d'HAA, et à développer une hépatite chronique anictérique.

Le mode relativement bénin de la maladie chez ces sujets contraste de façon frappante avec la haute susceptibilité qu'ils présentent aux autres affections virales, telles que herpès, varicelle, et cytomégalo virus qui évoluent selon un mode banal chez les individus normaux.

IV - HAA et Pan

Shulman et Barker (148) suspectèrent l'existence de complexes immuns circulants entre l'antigène HAA et son anticorps spécifique, lorsqu'ils trouvèrent dans le sérum de certains sujets atteints d'hépatite aigue H AA + une activité anti complémentaire.

Gocke et coll. (72) ont invoqué le rôle pathogène de ces complexes immuns dans la periartérite noueuse. Le fait que ces auteurs aient trouvé de tels complexes circulants chez 3 malades sur 4 atteints de PAN et porteurs d'HAA avec atteinte hépatique, leur fait penser que le syndrome de vascularité diffuse est dû au dépôt des complexes immuns dans les parois artérielles.

En immuno fluorescence ces dépôts sont composés d'Antigène Australie, d'anticorps anti Australie IgM, et de la fraction Béta 1 C du complément. Ceci est confirmé par la positivité de la réaction Clq (Agnelo) (21), l'augmentation du taux d'IgG sérique et la diminution du titre sérique du complément.

L'idée qu'un agent infectieux, HAA puisse être à l'origine de complexes immunopathogènes n'est pas nouvelle, la découverte de particules myxovirus like en association avec un lupus érythémateux avait permis ce concept (Staurfjord) (165).

Mais si cela est vrai pour la périaréríte noueuse, il faudrait admettre l'induction d'une vascularite systématique produite par réaction immunologique à un virus ou à une particule virale.

Le syndrome d'angéite diffuse qui parfois se développe après administration de procainamide ou hydralazine est connu. Il est cependant étonnant que l'utilisation d'héroïne ait pu provoquer chez 14 sujets toxicomanes une PAN authentique ; les auteurs n'ont pas fait chez ces sujets la recherche d'HAA. Le rapport aurait-il été positifs ?

La même association Hépatite sérique-Périartérite noueuse a été reconnue de façon toute récente par Geffroy (64) à Rouen ; Trépo et Thivolet à Lyon (175), par Baker (14) à Boston.

Mais l'intrication d'aspects cliniques et histologiques évoquant l'hépatite ou la cirrhose avec une PAN a déjà été publié dans la littérature par Mowrey et Luundberg, de même que la survenue en 1942 de plusieurs cas de Pan apparus trois mois après une vaccination contre la fièvre jaune, dans un contexte général d'hépatite d'inoculation.

Nowoslawski a montré que l'injection à des lapins de sérum contenant des complexes HAA anti HAA selon le critère de BRZOSKO peut induire un phénomène d'Arthus (133).

Mais Prince (138), objecte à cette expérience que les auteurs n'apportent pas de preuve qu'il s'agit bien de complexes HAA anti HAA et que d'autre part, le phénomène d'Arthus se traduit habituellement par une exsudation massive de polynucléaires neutrophiles alors que, à l'hépatite fait suite une réponse essentiellement monolymphocytaire.

Prince (138) suggère que la démonstration d'HAA, anti HAA IgM et de composants du complément comme l'a faite Gocke (72) dans les parois des artères atteintes ne prouve pas que ces molécules soient responsables de la lésion initiale. Selon lui, la PAN évolue sous l'effet de mécanismes immuns qui ne sont pas obligatoirement en relation avec HAA anti HAA.

Gerber Paronetto (65), au début de cette année ont publié le cas d'un sujet atteint à la fois de leucose lymphoïde et de PAN, qui en outre présentait une antigénémie HAA persistante (sans atteinte hépatique).

Chez ce sujet, les complexes immuns furent mis en évidence par immunofluorescence au niveau des hépatocytes, mais ils n'étaient pas circulants et seul l'antigène Australie fut localisé dans les lésions artérielles subaigues de PAN, en l'absence de l'anticorps et de fraction de complément.

Selon ces auteurs, qui rejoignent la théorie de Prince, la présence de HAA dans la PAN ne prouve pas que l'Ag joue un rôle dans la pathogénie de la maladie, étant supposé qu'il pourrait être seulement déposé dans les tissus artériels atteints. Mais, l'absence de fixation du complément in vivo chez ce sujet peut être également expliquée par un excès d'antigène empêchant l'accessibilité de bêta 1 C aux complexes.

Enfin, l'absence d'atteinte hépatique biologique chez ce patient, alors que ses hépatocytes possédaient à la fois l'Ag HAA et l'AC anti HAA probablement sous forme de complexes, pourrait refléter l'état de tolérance partielle à l'Ag Australia induit par sa leucémie lymphoïde soit par le traitement immunosuppresseur qu'il subissait du fait de sa PAN.

Au total, deux hypothèses ont été proposées par Trepo, qui méritent d'être étudiées plus avant : (175b)

- Soit la PAN réalise un terrain propice au développement d'une hépatite subaigue anictérique avec antigénémie HAA, en raison des traitements immunosuppresseurs employés pour lutter contre la maladie initiale.

- Soit l'hépatite virale HAA + représente une maladie à complexes circulants qui pourrait provoquer les lésions de périartérite noueuse. La recherche de telles lésions vasculaires bien que très difficile à faire admettre en pratique, serait intéressante à faire à la phase précoce, préictérique des hépatites habituelles où les myalgies sont fréquentes et finalement mal expliquées.

V - HAA et Facteur Rhumatoïde

L'antigène Australia n'a pas été retrouvé par Jay et Ziegenfuss dans le sérum provenant de malades ayant une polyarthrite rhumatoïde. (191)

Mais le facteur rhumatoïde, lui, a été trouvé par ces mêmes auteurs chez 94% des sujets porteurs d'HAA d'une façon certaine, à une dilution supérieure à 1/20.

Millman a suggéré que l'antigène Australia était un complexe consistant en un " core material", avec gamma globuline, complément et lipoprotéines, du type complexe anticorps-virus. (124).

Notkins a montré en 1966 que les anticorps anti gamma globulines (du type du facteur rhumatoïde) peuvent neutraliser des complexes infectants anticorps-virus herpès simplex (131).

Si la recherche du facteur rhumatoïde chez les sujets atteints d'hépatite sérique s'avère positive, peut-on en penser que le facteur rhumatoïde aurait une interférence avec HAA pour neutraliser le complexe virus anticorps ?

Jay et coll. (191) ont pour cela fait l'expérience suivante : du sérum de polyarthrite rhumatoïde contenant le facteur rhumatoïde mais pas d'anticorps anti Australia détectable est mélangé à partie égale avec du sérum contenant l'Ag Australia.

Dans le sérum résultant on ne peut plus détecter l'Ag Australia par les méthodes sérologiques : les auteurs suggèrent que le facteur rhumatoïde jouerait un rôle de neutralisation du complexe Anticorps-virus.

VI - HAA et Glomerulonephrite Membraneuse

Vischer (182) avait suggéré que les complexes antigène-anticorps circulants ne pouvaient avoir un rôle hépatotoxique isolé sans atteinte rénale, en se rapportant à l'expérimentation animale.

Combes (36) a récemment pu étudier un patient ayant une antigénémie Australia persistante après hépatite post-transfusionnelle et qui développa une glomérulonéphrite membraneuse.

En microscopie électronique, les coupes de biopsie rénale montrent des dépôts situés sur le versant externe de la membrane basale des glomérules, en position sous épithéliale.

La nature de ces dépôts fut mise en évidence par immunofluorescence ils étaient constitués d'IgG, de la fraction bêta 1 C du complément C_3 , et d'antigène Australia, avec un aspect caractéristique de complexes immuns déposés. L'auteur n'avait pas suffisamment de tissu rénal pour voir si la fraction IgG éluée à partir du glomérule contenait l'anticorps anti HAA spécifique, ce qui aurait confirmé l'interprétation de l'atteinte rénale par dépôt de complexes immuns Antigène Australia-Anticorps spécifique et Complément; cela sera certainement fait par la suite.

Ce cas met en évidence qu'une infection virale peut mobiliser le processus immunologique responsable du développement d'une glomérulonéphrite et que, pour la première fois, l'agent antigénique viral impliqué est HAA.

Ceci rejoint les expériences faites par Oldstone et Dixon (56) sur l'infection virale produisant une chorioméningite lymphocytaire chez la souris.

Mais la présence de complexes circulants n'a pu être prouvée chez ce patient comme cela avait pu être fait par Gocke (72) pour des sujets atteints de périartérite noueuse.

Combes (36) a proposé pour cela l'explication suivante :

La production d'anticorps, continue ou discontinue, peut-être faible et ne fournir que la quantité nécessaire pour former des dépôts glomérulaires, sans libération sérique de complexe immuns circulants.

VII- HAA et Lupus Erythémateux Disséminé

L'antigène Australia a été trouvé par Alarcon-Ségovia et Fishbein(3) qui emploient la méthode de fixation du complément chez 25% de sujets (sur 89) ayant un lupus érythémateux disséminé, tandis que 15% de patients avaient un sérum anti-complémentaire.

Gocke (72) et Alpert n'ont pas mis HAA en évidence dans les sérums de malades atteints de lupus, par contre électrophorèse (CEP).

Selon Ziegenfuss et coll. (192) l'antigène Australia pourrait être masqué dans le sérum par le facteur rhumatoïde et par une molécule labile à la chaleur, probablement la fraction C_{1q} du complément (191).

Ces auteurs ont traité les sérums de 19 patients au cours de lupus érythémateux disséminé par chauffage à 56° pendant trente minutes, puis par le mercaptoéthanol pendant une nuit. A la suite de cela ils ont pu détecter en employant la même méthode de détection que Gocke et Alpert, 7 résultats positifs sur 19 pour HAA, auxquels se sont ajoutés deux résultats positifs obtenus par la méthode de Smith (contre électrophorèse osmophorèse modifiée).

Ces résultats ont été confirmés par addition d'anticorps spécifiques.

Pour Ziegenfuss (192) donc, 47% des patients porteurs de lupus érythémateux disséminé auraient également l'antigène Australia dans leur sérum, mais sous forme masquée par le facteur rhumatoïde, ce qui pourrait expliquer la négativité des résultats de Gocke et l'anti complémentarité de certains sérums d'Alarcon-Ségovia (3).

HAA CHEZ LES ANIMAUX

-:-:-+:-:-:-:-

Des épidémies d'hépatite ont été notées chez le personnel préposé à l'entretien des singes. La survenue d'une maladie semblable à l'hépatite humaine chez des chimpanzés avait conduit certains auteurs à considérer ces animaux comme réservoirs possibles du virus.

La recherche d'HAA a été effectuée par Shulman et Barker (149). Sur diverses races de singes, et s'est révélée positive chez 7 chimpanzés, 3 orang-outans et 3 gibbons apparemment sains.

Les 7 chimpanzés eurent une ponction biopsie hépatique : on n'y trouva des lésions d'hépatite chronique agressive.

En 1965, Deinhart et Holmes ont publié la transmission d'hépatite infectieuse HAA négative, d'origine humaine à certaines sortes de marmosets, cette expérience a été confirmée par Bang et Hillis en 1969.

En 1970, Deinhart (50) a montré que la maladie des marmosets était réellement due à une transmission infectante et non à l'activation de virus latents.

Il observa également la présence de particules virales semblables au groupe des corona ou des paramyxovirus, dans les sérums prélevés à la phase aigue de l'hépatite infectieuse de ces singes. Ceci se rapproche de l'observation de Zuckerman (195), qui nota des particules virales "corona virus like" chez un sujet atteint d'hépatite chronique cirrhogène HAA négative.

Mais il semble qu'Anderson et Harris aient également retrouvé ces particules dans des sérums humains et simiens apparemment normaux. Par ailleurs Deinhart écrit que ces particules ont été mises en évidence dans certaines maladies chroniques rénales dégénératives.

Les antigènes et anticorps Australia détectés chez les chimpanzés étaient immunologiquement identiques à ceux trouvés chez l'homme.

Lichter (110) a pu produire expérimentalement des anticorps anti-Australia par inoculations répétées à des chimpanzés d'HAA d'origine humaine partiellement purifié.

Rivers et Keeling (206) suggèrent que certains primates non humains sont susceptibles de développer une antigénémie chronique, ainsi que des anticorps spécifiques, et pourraient représenter une source valable d'antigène et d'anticorps réactifs.

La plasmaphérèse d'un chimpanzé adulte est beaucoup plus productive en anticorps que celles effectuées chez le cobaye.

Raynaut et Maupas (13), à tours, ont obtenu des hyperimmunisations par voie sous-cutanée chez le lapin, par l'antigène Australia avec production d'anticorps de spécificité comparable à ceux d'origine humaine provenant d'hémophiles polytransfusés.

Actuellement des tentatives d'hyperimmunisation de moutons et de chèvres sont en cours dans divers laboratoires, et notamment au CNTS Paris.

Animal étudié	Nb. testé	Nb. HAA +
Chimpanzés	215	7
Orang-Outans	52	3
Gibbons	23	3
Babouins	56	0
Macacus Rhésus	176	0
Marmosets	30	0

(D'après Shulman et Barker)

Répartition de HAA chez les Singes.

CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE HAA

Depuis 1963, date de sa mise en évidence par Blumberg, les données concernant l'Antigène Australia permettent de le considérer comme un agent infectieux très particulier ayant également certaines propriétés de protéines sériques.

Blumberg (30) a soulevé pour HAA l'hypothèse d'un polymorphisme. Ce terme a été défini par Ford en 1968 (201) comme :

" La coexistence dans un même habitat de deux ou plusieurs formes non continues d'une espèce, transmises génétiquement, et se trouvant en proportions telles dans le système que les plus rares d'entre elles ne puissent être maintenues après mutations répétées ".

Les groupes sanguins, les hémoglobines, certaines protéines sériques comme l'haptoglobine, les transferrines sont autant d'exemples de polymorphisme.

L'exemple des protéines sériques avait suggéré à Blumberg que les sujets polytransfusés étaient susceptibles de recevoir des protéines autres que celles qu'ils avaient personnellement acquises, ou dont ils avaient généralement hérité.

De cette hypothèse a découlé la recherche chez ces patients d'anticorps sériques dirigés contre les Béta lipoprotéines polymorphes (allotypiques), et c'est de cette façon qu' a été découvert l'anticorps anti-Australia puis l'antigène Australia.

Il semble encore actuellement impossible de dire si les divers systèmes morphologiques observés en microscopie électronique comme représentatifs d'HAA, sont le produit d'une cytolysé hépatique, ou le virus incomplet de l'hépatite sérique, ou bien l'agent infectieux lui-même.

Mais l'antigène Australia présente à la fois des caractères "virus like" et " protéine sérique like" que nous allons essayer d'analyser.

1°) Caractères " Protéine sérique like "

Des essais de purification de l'antigène Australia par les méthodes usuelles de séparation des protéines sériques, ont permis de réunir des éléments en faveur de sa constitution protéique :

- La chromatographie en gel se Sephadex^R 200 a montré que HAA était un composé macromoléculaire apparaissant dans le premier pic de filtrat du sérum.

- L'ultracentrifugation en gradient de sucrose ou de chlorure de césium, a permis d'évaluer sa densité aux environs de $1,21 \text{ g/cm}^3$. Elle serait donc supérieure à celle des autres bêta lipoprotéines sériques, mais inférieure à celle des autres protéines entrant dans la constitution d'un sérum.

- Kim a étudié cette densité (91) sur des échantillons de sérum de sujets ayant une hépatite aigue franche, par rapport à ceux de malades hémodialysés chroniques qui font plus volontiers une hépatite infra-clinique : la densité était plus élevée dans le premier cas que dans le second, et l'on sait que dans les formes aigues de la maladie prédominant, au point de vue morphologique, (en microscopie électronique) les formes sphériques de 20 nanomètres (nm ou $\text{\AA}$) avec quelques structures rondes de diamètre plus élevé (42 nm), décrites par Dane. (48)

- Ces deux méthodes d'étude ont également contribué à l'estimation du poids moléculaire de HAA qui est d'environ 3.10^6 et par ailleurs n'ont plus permis de retrouver d'autres composants sériques humains dans les fractions purifiées.

- en électrophorèse, HAA migre vers l'anode comme une alpha 2 globuline.

- L'analyse physico-chimique des particules virales semi-purifiées en ayant recours à des conditions favorisant la dissociation virus-protéines solubles (Tween 80), a montré que l'antigène Australia était partiellement séparé en IgG, fraction du complément, bêta lipoprotéine, transferrine et albumine.

- En plus des lipoprotéines, il existe des composants lipidiques dont les principaux ont été identifiés par Kim (91), comme lécithine, sphingomyéline et phosphatidyl-éthanolamine.

- En soumettant les particules virales à l'action de divers enzymes protéolytiques, Millman et coll. (124) n'ont pu mettre en évidence de modifications de structure en microscopie électronique, ni de perturbations de l'immuno réactivité, alors que les autres protéines sériques avaient été dégradées par un tel traitement.

- Almeida a souligné (6) un fait d'importance : la concentration sérique d'antigène Australia peut atteindre 10^{13} particules par millimètre cube.

Stabilité de HAA

La morphologie et l'immuno réactivité de HAA sont conservées après exposition à la chaleur, (60° pendant plus d'une heure, 27° pendant plus de 6 mois) ou au froid (-20° pendant plus de 20 ans),

De même la modification de l'acidité du milieu ne perturbe pas cette stabilité : à pH 2,7 pendant plus de 3 heures, les propriétés de HAA sont conservées, l'éther et le chloroforme les respectent également, tandis que l'éthanol les modifie.

La précipitation par le sulfate d'ammonium, la dédimentation en gradient de sucrose, et la congélation après purification modifient l'immuno réactivité de HAA.

CARACTERES VIRUS LIKE DE HAA

Après ces études physico-chimiques, HAA avait été considéré comme une lipoprotéine altérée partiellement délipidée. Ceci jusqu'à ce que les études en microscopie électronique initialement réalisées par Bayer, Blumberg et Werner en 1968 (17) viennent apporter des arguments en faveur de sa nature virale.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Les auteurs observent après ultracentrifugation d'échantillons de sérums (positifs pour HAA par méthode sérologique), puis coloration négative, des particules isolées ou groupées formant des aggrégats par addition d'anti-sérum spécifique.

La propriété la plus frappante de l'antigène Australia est sa morphologie suffisamment caractéristique pour servir de test diagnostique.

1 - Les particules les plus nombreuses sont petites et sphériques avec un diamètre moyen de 200 Å ou 20 nanomètres (nm) réduit par traitement à l'éther à 160 Å, suggérant qu'elles sont normalement recouvertes par une enveloppe externe de 20 Å, partiellement constituée de lipides ne résistant pas aux solvants organiques.

Après un tel traitement la densité des particules mesurées en gradient de chlorure de césium passe de 1,21 g/cm³ à 1,28 g/cm³.

Ces particules sont présentes, de façon prédominante, dans les sérums de sujet en phase aigüe de la maladie.

2 - Des structures allongées, de même diamètre que les précédentes (200 Å ou 20 nm) peuvent avoir une longueur variable (jusqu'à 5000 Å). Elles sont souvent renflées aux extrémités et dans certaines préparations une striation périodique a pu être observée.

Ce fait, ajouté à la constatation d'une disjonction des formes tubulaires par les solvants organiques, suggèrent qu'elles sont en réalité constituées de sous-unités, en l'occurrence les petites particules sphériques de 20nm, incluses dans une membrane lipidique commune (Barker) (16).

Bayer et Werner (17) différencient ces petites formes sphériques des particules de glycogène, des ribonucléoprotéines, des éléments du réticulum endoplasmique, des unités de composants membranaires vésiculaires et pensent que ces particules présentent des sites antigéniques divers.

La taille des particules observées par ces auteurs comme spécifique d'HAA est la même que celle des petites virus du groupe Picornavirus (Polio 200 Å, Coxsackie 270 Å, Echo 180 Å) qui eux ont une densité plus élevée et dont l'analyse chimique ne révèle pas la présence de lipides.

Les arbovirus ont une taille plus importante mais la même densité que ces particules à antigénicité HAA et des lipides entrent dans leur constitution.

Cependant HAA diffère sur le plan sérologique de ces groupes de virus représentant 300 sérotypes différents dont aucun ne fixe le complément à la différence de HAA et de son anticorps spécifique (Gerin) (67).

3 - Une troisième entité morphologique spécifiquement représentative de HAA a été décrite par Dane, Cameron, et Briggs (48).

Il s'agit de particules peu nombreuses, rarement retrouvées, ayant un diamètre de 420 Å ou 42 nm, avec une structure interne ressemblant à une capsid nucléaire entourée d'une enveloppe. Ces particules semblent présenter une symétrie icosaédrale, et ne peuvent être disjointes par les solvants organiques, ce qui exclue la possibilité qu'elles soient constituées de petites particules sphériques de 20 nm agrégées. Elles sont nettement plus denses et moins nombreuses que les autres sortes de particules.

Dane (48) considère ces grosses formes sphériques, de détection rare, comme le virion complet infectant, tandis que les autres aspects morphologiques ne seraient que des éléments de synthèse incomplète, des déchets de la replication virale, des excès de matériel d'enveloppe ou une surabondance de protéines anormales produites par le foie en réponse à l'infection (54).

Mac Collum en 1952, avait écrit que le virus passait à travers un filtre d'environ 52 nm de diamètre suggérant qu'il avait une taille moitié moindre soit environ 260 Å.

Des particules identiques à celles de Dane avec ou sans composant interne de diamètre 30 nm ont été observées par Gouleru (43) qui leur attribue le nom de "cocarde".

Selon Gouleru (43), la présence des 3 entités morphologiques rapportées au virus HAA serait en relation avec l'état d'immunité de l'hôte qui développe la maladie, le nombre de cocardes, augmentant sous l'effet d'un traitement immunosuppresseurs tandis que les aggrégats des mêmes cocardes deviennent moins nombreux mais plus volumineux, représentant des complexes immuns par présence d'une activité anti-complémentaire dans le sérum comme ceux qui ont été décrites par Almeida (5) (8).

Almeida Rubenstein et Stott (8) ont pu étudier plus avant ces particules de Dane de 42 nm en leur faisant subir un traitement détergent par Tween 80: l'enveloppe externe se rompt et libère le composant interne dont la taille est, pour eux, d'environ 27 nm.

Cette structure est identique à celle observée dans les homogénéisats de foie pris post-mortem aux sujets décédés en cours d'hépatite sérique (6).

Cependant ces auteurs notent que les images obtenues en M.E. diffèrent sensiblement si le sérum est prélevé en période d'incubation, ou après l'écllosion de l'hépatite sérique.

Dans le second cas, ils observent des complexes immuns avec des anticorps spécifiques attachés au seul composant interne et non à l'enveloppe externe. Cet anticorps persisterait normalement tandis que celui dirigé contre l'antigène Australia disparaîtrait après neutralisation de l'antigène ayant induit sa formation, si la réponse immune de l'hôte est normale. Cela suggère que la persistance de la réponse anticorps anti-Australia est anormale tandis que celle de l'anticorps anti-composant interne est normale.

Il serait intéressant de pouvoir étudier ces particules de Dane complètes en les séparant de celles n'ayant plus de composant interne qui sont en réalité beaucoup plus nombreuses, quoique rares.

DIVERSITE ANTIGENIQUE DE HAA

L'antigénicité des particules sphériques de 20 nm et tubulaires a été trouvée identique à celle de l'enveloppe externe des particules de Dane (95b).

Les premières particules seraient donc des fragments d'enveloppe virale lipoprotéique, tandis que les secondes seraient le virion lui-même.

Levene et Blumberg (108) les premiers ont identifié une spécificité antigénique commune "a" trouvée dans tous les sérums HAA positifs, avec deux spécificités additionnelles apparemment inconstantes "b" et "c".

Kim et Tilles (92) ont fait des constatations identiques contribuant à mettre en évidence la complexité de l'antigène Australia. Cependant à part la réactivité commune "a" la désignation "b" et "c" des deux autres déterminants antigéniques n'impliquent pas forcément une similitude avec les spécificités de Levene et Blumberg.

Kim et Tilles ont observé ces déterminants dans des combinaisons antigéniques différentes (a,ab,abc,) l'antigène Australie "abc" ayant la propriété de migrer comme une bêta-globuline en électrophorèse, tandis que ab et a, migrent comme des Alpha 2-globulines.

Greenberg et Gocke (71b) rapportent avoir observé en immuno-diffusion des "spurs" ou éperons traduisant des réactions d'identité partielle et apportant de nouvelles preuves de la diversité antigénique du système Australia.

Le Souvier (106) a montré également que les particules d'antigène Australia vues en M.E. ont une complexité antigénique : l'analyse de leurs antigènes de surface révèle une hétérogénéité avec un déterminant commun "a" et trois autres "d", "x", et "y", les premiers "d" et "x" correspondant respectivement au "c" et "b" de Kim et Tilles.

HAA DANS LES HEPATOCYTES

Millman et Gerstey (123) ont montré que les hépatocytes de patients en cours d'hépatite contenaient l'antigène Australia dans ou sur le noyau, lequel réagit avec un anticorps spécifique marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine.

In vitro, Coyne (46) a pu cultiver des hépatocytes de malades HAA+ où une fluorescence spécifique a pu être retrouvée après six passages, en radio-immuno-essai, HAA était toujours retrouvé dans les cellules ou le surnageant.

In vivo, London a pu transmettre à des primates non humains de l'HAA purifié humain. Le taux d'antigénémie final chez l'animal était plus élevé que celui qui pouvait être attendu par simple dilution.

Deutsch et Spence (54) trouvent que les particules vues dans les hépatocytes et les composants internes de Dane ont la même taille ; les premières seraient relâchées dans la circulation après avoir acquis une enveloppe externe ou (outer coat).

Ces éléments conduisent à considérer la possibilité d'une replication virale dans les cultures de foie humain.

RECHERCHE DE COMPOSANT NUCLEIQUE

La mise en évidence d'un acide nucléique dans les particules d'HAA observées en microscopie électronique était du plus grand intérêt pour pouvoir affirmer une nature virale.

Gerin et collaborateurs (67) ont montré en 1969 que s'il y en avait, la concentration ne pouvait en être que très faible en raison de la basse densité de l'antigène.

Cependant, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, quelques chercheurs avaient alors suggéré qu'une très faible proportion de particules étaient complètes et que peut-être seules celles-ci contenaient des acides nucléiques : ceci en raison de leur densité un peu plus élevée que celle des autres particules (48) et de la coloration de la partie centrale des particules de Dane complètes par l'acétate d'Uranyle.

Millman et Loeb (124) ne sont pas parvenus à mettre en évidence d'acide nucléique dans les particules d'HAA en utilisant la spectrophotométrie.

Cet échec avait rendu difficile à accepter la conception de la nature virale des particules. Mais peut-être les échantillons étudiés ne possédaient-ils qu'une quantité minime de particules de Dane complètes?

Au début de l'année 1971, Madalinski et collaborateurs ont voulu mettre en évidence le rôle de l'acide ribonucléique comme composant essentiel des formes de 42 nm de l'antigène Australie (116).

Pour cela ils ont purifié le sérum d'un patient dont le titre en HAA était très élevé. Après purification il y avait réaction d'identité entre l'antigène du sérum original et l'antigène purifié ; mais il n'y avait aucune réaction entre la préparation et un antisérum de lapin contenant des anticorps contre près de 20 protéines d'un sérum humain normal, ce qui prouvait qu'elles avaient toutes été dégradées par la purification sauf l'antigène Australia.

L'analyse chimique montra la composition d'HAA :

. Protéines	: 70 %
. Lipides	: 25%
. R N A	: 5%
. D N A	: 0 %

D'après ces auteurs l'antigène Australia intact aurait un pic d'absorption à 260 nm et la composition nucléotidique est uridine, guanosine, cytidine et adénosine phosphates dans la proportion molaire 1 : 3, 1 : 0, 1 : 2, 1 : 1.

Madalinski (116, 117) et collaborateurs ont suggéré que l'acide ribonucléique de HAA était enclos dans une enveloppe lipoprotéique . La composition réelle de l'antigène complet pourrait montrer une quantité d'ARN supérieure à celle qu'ils avaient trouvée en étudiant des particules en M.E. dont la plupart n'avait pas de composant interne.

Mais si l'antigène Australia est un virus complet cela représente une très faible proportion de RNA. Si cet acide ribonucléique est également distribué dans chaque particule il est en quantité juste suffisante pour coder une seule protéine de taille moyenne (Blumberg)(31).

Le poids moléculaire de HAA est d'environ de 3×10^6 et 5% de ce poids font 150 000.

Si le RNA est à simple hélice, 450 nucléotides peuvent coder 150 acides aminés. S'il est à double hélice il en code moitié moins. Une protéine moyenne contient environ 100 acides aminés. Donc l'antigène Australia pourrait coder régulièrement une seule protéine ou plusieurs petites, le matériel restant provenant del'hôte ce qui semble inhabituel pour un virus.

Une autre possibilité qui semble plus vraisemblable est que le RNA ne fasse partie que de quelques particules : celles ayant un composant interne?

En Mai 1971, Hirschman (84) constate dans des sérums purifiés fortement positifs pour HAA la présence d'une activité de synthèse endogène pour DNA mesurée par incorporation de Thymidine tritiée dans un polymère "DNA like" digestible par DNase et non par RNase.

Cette activité de synthèse endogène peut être fortement inhibée en précipitant l'antigène par RNase.

La réaction d'incorporation s'effectue lentement mais peut être stimulée en utilisant comme substrat un copolymère synthétique d'AT (désoxyadénosine et thymidine alternées).

La vitesse d'incorporation de la Thymidine tritiée décroît notablement après 3 heures d'incubation.

Hirschman (84) conclut à la présence de DNA polymérase dans les préparations concentrées contenant HAA, mais il reste à établir la spécificité de cette DNA polymérase par rapport à celle des cellules de l'hôte.

Pour pouvoir éclaircir ce problème de composant nucléique il faudra attendre la possibilité de cultures *in vitro* de l'élément viral responsable de l'hépatite sérique.

IMMUNOFLUORESCENCE

Une fluorescence spécifique a été observée dans le noyau et le cytoplasme des hépatocytes de tous les malades ayant l'antigène Australia dans leur sérum par Millman et collaborateurs (123) lorsque des prélèvements biopsiques ont été possibles.

Ces résultats ont été confirmés par Brzosko et Nowoslawski (117) qui ont trouvé l'antigène Australia dans le foie de 6 patients atteints de désordres lymphoprolifératifs, HAA⁺ avec une localisation similaire nucléaire et cytoplasmique.

Ces auteurs (117) ont apporté par l'étude parallèle en microscopie électronique la preuve des constatations faites en immunofluorescence : des agrégats de particules virus like ont été identifiés dans les noyaux des hépatocytes de ces patients morphologiquement identiques à ceux observés dans le sérum des sujets dont l'antigène circulant est précipité par le même anticorps spécifique.

Mais ces auteurs n'ont trouvé de modifications histologiques type hépatite chronique que chez deux patients sur les six étudiés. Ces modifications correspondaient aux deux cas où peu d'hépatocytes contenaient l'antigène Australie.

Ils suggèrent pour expliquer ce fait une réactivité immunologique variable des sujets étudiés.

D'autre part la localisation d'HAA semble controversée pour plusieurs raisons :

- D'abord Nowoslawski trouve que l'identification morphologique des éléments cytoplasmiques est difficile à affirmer avec certitude en M.E. même quand l'immunofluorescence semble parlante : les particules se développeraient d'abord dans le noyau puis seraient relâchées dans le cytoplasme des hépatocytes à travers les pores de l'enveloppe nucléaire distendue.

Cela peut également être interprété comme une pluralité de composants antigéniques avec participation des ribosomes cytoplasmiques à la synthèse de composant immuno-chimiquement identifiables.

D'autre part la constatation d'une activité de synthèse endogène DNA dépendante (84) permettant de penser que l'acide nucléique viral serait de l'ADN, semble en contradiction avec un siège cytoplasmique de replication virale.

En effet, parmi les virus connus, tous ceux possédant de l'ADN se repliquent dans le noyau alors que ceux qui contiennent de l'ARN ont un lien de replication autre que nucléaire.

Scotto et Stralin (152) ont rapporté l'observation dans un cas unique d'hépatite fulminante, de particules viriformes à localisation nucléaire prédominante et intra-cytoplasmique à proximité des pores nucléaires.

Des inclusions cytoplasmiques particulières ont été également observées, qui ne semblent pas être le produit d'une dégénérescence cellulaire et qui en raison des similitudes de forme, taille, siège, pourraient être identifiées d'après ces auteurs avec les corpuscules fluorescents à antigénicité Australia.

Edginton et Ritt (60) affirment que l'antigène Australia se trouve sous forme de fines granulations fluorescentes dans le cytoplasme des hépatocytes et non dans le noyau. Cela est en accord avec Stein et collaborateurs (156).

Ils suggèrent également que des organes autres que le foie peuvent participer à la synthèse virale (60).

Coyne et Millman (46) ont un effet décrit des granulations immuno-fluorescentes spécifiques dans le foie, les tissus spléniques et dans la moelle osseuse de malades ayant une hépatite virale HAA⁺.

La discordance des résultats selon les auteurs en ce qui concerne la localisation cellulaire de l'antigène Australia par étude immunohistochimique pourrait correspondre à une variété de réponses immunes selon l'hôte étudié, selon le mode aigu ou chronique de la maladie.

Elle pourrait également s'expliquer par la pluralité de s déterminants antigéniques de HAA avec situation cellulaire variable.

Il y a donc de nombreux arguments en faveur de l'origine virale directe de certaines particules à antigénicité Australia, l'ensemble des éléments morphologiques décrits ayant par ailleurs des caractéristiques de protéine sérique polymorphe. Mais aucun de ces caractères ne s'exclue mutuellement ce qui donne à HAA l'apparence d'un agent infectant très particulier rentrant dans le cadre de ce que Blumberg a appelé les Icrans (30).

Nature de l'anticorps

Lander et Purcell (99) ont noté que les anticorps apparaissant après exposition primaire au virus de souche MS₁ étaient du type IgG, alors qu'aucune élévation des IgM n'était détectée.

Après exposition secondaire à la même souche virale, les anticorps étaient associés aux immunoglobulines IgG, mais, chez deux patients sur quatre, une élévation du taux global des IgM fut également notée.

Les sérums furent aussi testés pour rechercher la présence d'anticorps appartenant à la classe des IgA à l'aide d'anti sérum spécifique, mais les auteurs ne purent en détecter.

Cocke et Greenberg (71b), ont également retrouvé les anticorps spécifiques dans la classe des immunoglobulines IgG 7s.

Hypothèse

Récemment, Blumberg a proposé une hypothèse intéressante (31) :

En étudiant des sujets thalassémiques, il a trouvé une association significative entre les anticorps anti-Australia et ceux du système Gm chez ces sujets. (Gm : marqueurs allotypiques des IgG).

Parmi 30 patients ayant des anticorps anti-HAA, 22 ont aussi des anticorps anti Gm (73%), tandis que chez 17 patients porteurs de l'antigène, 5 seulement possèdent des anticorps anti Gm (30%), en comparaison 76 patients n'ayant ni antigène HAA ni anticorps anti-HAA sont étudiés : 35 sur 76 ont des anticorps anti-Gm (46%).

La détermination des spécificités des groupes Gm montre que la fréquence de certains types Gm est plus élevée chez les thalassémiques à antigénémie HAA persistante, que chez ceux qui ont développé l'anticorps anti-HAA.

Si, par polymorphisme, HAA contient ou est associé aux IgG, lesquelles portent les déterminants Gm, la formation d'anticorps anti-HAA et anti-Gm est susceptible de se faire surtout chez les sujets homozygotes dans le système Gm, ou ayant peu de types Gm différents, donc davantage sujets à rencontrer des types Gm différents de ceux qu'ils possèdent déjà ; ces sujets auront une réponse anticorps importante qui débarrasserait leur sérum de l'antigène HAA mais feraient une infection transitoire avec dommages hépatiques importants, selon Blumberg.

Au contraire, les sujets possédant la plupart des marqueurs Gm, donc hétérozygotes pour le système Gm, rencontreront moins de types Gm différents des leurs, et développeront moins d'anticorps anti-Gm : ces sujets là ne pourraient donc se défaire de la présence de l'antigène HAA dans le sang circulant, et de ce fait resteraient porteurs d'une antigénémie persistante. Pour Blumberg, dans cette situation, les dommages hépatiques seraient moindres.

LES COMPLEXES ANTIGENE AUSTRALIA - ANTICORPS ANTI AUSTRALIA

De nombreux auteurs ont pu détecter simultanément la présence d'antigène Australia et d'anticorps correspondants, chez un même sujet en convalescence d'hépatite :

- Millman par immunodiffusion (125)
- Burke par électro-osmophorèse (136)
- Shulman par hémagglutination passive (150)
- Walsh et Lander par radio-immuno-essay (185 et 99).

En 1969, Shulman et Barker observent dans de nombreux sérums la présence d'une activité anti-complémentaire (148), par la méthode de fixation du complément : c'est la faculté pour un sérum isolé sans adjonction d'antigène ou d'anticorps d'activer le système du complément.

Ayant observé ce phénomène chez 3 patients qui, par la suite, ont eu l'antigène Australia dans le sang circulant, ces auteurs en ont déduit que l'activité anti-complémentaire des sérums reflétait la présence de complexes Antigène Australia-anticorps anti-HAA circulants, dont la survenue peut être précoce dans le cours de la maladie.

Ceci est confirmé par la présence, dans de tels sérums, de particules "virus like" aggrégées en microscopie électronique. De plus l'activité anti-complémentaire est neutralisée lorsque le sérum est mis en excès d'antigène par addition d'HAA purifié.

Almeida et Waterson (5), en 1969, ont confirmé cette notion, en visualisant au microscope électronique les complexes antigène anticorps spécifiques, suggérant que la morphologie de l'antigène et la présence de l'anticorps peuvent correspondre à divers types de réponse immune de l'hôte.

Schématiquement, et en considérant les réactions d'immunité humorale comme prédominantes, on peut envisager les répercussions physiopathologiques de ces diverses situations :

Situation I :

Une antigénémie persistante, sans production d'anticorps, conduit à l'état de porteur dit chronique, avec répartition égale, en grand nombre, de formes sphériques et tubulaires en microscopie électronique. L'hôte et l'élément viral agresseur ont atteint une relation de symbiose, et l'excès d'antigène est bien toléré par l'organisme, l'antigène seul n'apparaissant pas pathogène en l'absence de réaction immune.

Situation II :

Une antigénémie persistante, avec production d'anticorps, devrait conduire à l'hépatite chronique agressive, avec présence de complexes immuns circulants, le léger excès d'antigène libre étant souvent à la limite de la détection.

Ici, les formes tubulaires sont prédominantes par rapport aux structures sphériques.

La situation est celle d'une production d'anticorps en plateau, insuffisante pour libérer l'organisme de la présence de l'antigène agresseur : de tels anticorps se lient immédiatement à l'antigène et ne sont désormais plus libres de participer aux réactions sérologiques ; ils peuvent être mis en évidence par l'existence de l'activité anti-complémentaire du sérum qui traduit leur présence dans les complexes immuns pathogènes, par opposition au cas où l'antigénémie est isolée.

Situation III :

Une antigénémie paraissant paradoxalement basse dans les tests in vitro, avec production abondante d'anticorps, conduit à une hépatite suraiguë parfois fatale, où l'antigène, bien qu'il existe en grande quantité entre immédiatement dans la constitution de complexes immuns.

En phase terminale, un excès d'anticorps peut apparaître.

Dans cette situation, les formes sphériques polymorphes sont prédominantes ; quelques courts tubules sont vus en faible quantité.

La réponse immune de l'hôte est ici très importante et l'excès d'anticorps produit peut conduire à une situation de type anaphylactique.

Le blocage du **système** réticulo-endothélial par les complexes immuns circulants, surtout ceux en excès d'anticorps, ne permet plus une clearance efficace de l'antigène et la neutralisation des effets pathogènes.

Situation IV :

Une antigénémie transitoire, comme celle que l'on observe chez les individus sains, à réponse immune normale, au cours d'une hépatite franche, suivie d'une guérison complète, ce qui correspond aux cas les plus fréquents, est due à une production harmonieuse d'anticorps, suffisante pour neutraliser l'antigène, et en libérer l'organisme ;

Mais ceci, sur un laps de temps ne mettant pas en danger le système dans son ensemble, par opposition au cas précédent où la réponse de l'hôte est si rapide et si intense qu'elle détruit l'organisme lui-même.

Enfin de nombreuses notions cliniques notées à la phase aiguë des hépatites virales, viennent confirmer la présence des complexes immuns circulants et leur rôle pathogène : ainsi, les arthralgies, les rashes urticariens, les vascularites, et l'hyper-gamma-globulinémie, certaines de ces notions étant connues comme prodromes de la maladie, de même que la constatation de dépôts immuns dans les parois vasculaires ou dans les glomérules de sujets ayant une hépatite virale avec périartérite noueuse ou glomérulonéphrite extra-membraneuse.

Que peut-on actuellement déduire de l'analyse de ces situations immunes dans le cadre des essais thérapeutiques à tenter ?

Nous considérerons essentiellement le cas de l'hépatite sérique fulminante, correspondant à la troisième éventualité de notre analyse : ici, la réponse immune de l'hôte est démesurée et devient en elle-même pathogène ; le blocage du système réticulo-endothélial par les complexes immuns circulants semble responsable de l'irréversibilité de la situation, alors qu'en fin d'évolution la réaction d'immunité humorale du sujet aurait pu devenir suffisante pour débarrasser le système de l'élément agresseur.

1°) Si l'on donne à l'hôte qui se trouve dans cette situation, un apport exogène d'anticorps spécifiques, dans une proportion largement supérieure à celle provenant de la synthèse endogène de l'organisme, tant sur le plan quantitatif que temporel, on peut espérer que cet apport permettra de dépasser le stade de saturation du système réticulo-endothélial par les complexes immuns, en raison de l'intensification des possibilités de captation du système antigénique par les anticorps, et ceci, dans un laps de temps plus bref que celui qui découlerait de la seule réponse immune spontanée de l'hôte.

L'immunité passive, conférée momentanément par cet apport exogène, sera ensuite relayée par l'immunité active de l'organisme récepteur qui aura pu " passer le cap " critique grâce à cette substitution.

Ceci vient d'être tenté dans le service du Pr Alagille (voir Observation IV), en référence aux résultats obtenus par Gocke (70), et semble actuellement avoir permis une évolution favorable.

Mais, la plus grande réserve doit être faite dans l'attente d'une confirmation de ce résultat.

2°) Par analogie avec l'expérience acquise au cours de maladies virales courantes (rougeole, rubéole, grippe, oreillons) chez les sujets en état de déficit immunitaire ne touchant que l'immunité humorale (tel que l'agammaglobulinémie liée au sexe), sujet chez lesquels les viroses usuelles suivent un cours normal, mais ne sont pas suivies d'immunité protectrice, l'importance de la réaction d'immunité cellulaire dans les affections virales à antigène Australia doit être soulignée.

En effet, comme pour les viroses banales, les agents "virocides" doivent être les lymphocytes thymo-dépendants (47).

Leur participation a été mise en évidence in vitro par Blumberg (29), les lymphocytes de sujets sensibilisés se transformant en lymphoblastes en présence d'Antigènes Australia.

Auparavant, Sutnick et Blumberg (204), avaient déjà constaté que les sujets ayant un déficit immunitaire cellulaire, par exemple les mongoliens, étaient plus susceptibles que les sujets normaux à la persistance de l'antigénémie. Ce déficit immunitaire était mis en évidence par une réponse diminuée à la stimulation des lymphocytes in vitro par la phyto-hémagglutinine (PHA), mesurée par l'activité de DNA-polymérase et incorporation de thymidine tritiée.

Fox, Dudley et Sherlock (58), ont souligné l'importance prédominante de la réponse d'immunité cellulaire dans la détermination de la gravité et de la persistance de l'atteinte hépatique après une virose HAA.

Les antigènes agresseurs circulants seraient reconnus par les lymphocytes thymo-dépendants, immunologiquement compétents, dont la prolifération produirait un certain nombre de lymphocytes sensibilisés, susceptibles de reconnaître et de réagir avec les antigènes situés à la surface des cellules infectées.

L'interaction antigène lymphocyte conduit à la production de facteurs solubles tels que le facteur de transfert(104.105), le facteur de transformation lymphoblastique, les facteurs cytotoxiques, et le facteur inhibant la migration des macrophages.

a) Si la réponse immune cellulaire est inadéquate, en raison d'une tolérance immune induite par le haut titre en antigène, ou en raison d'une reconnaissance déficitaire de l'agent infectant par les lymphocytes thymo-dépendants, l'antigénémie HAA persistera isolément sans causer de lésion hépatique : le patient sera un porteur sain (cela correspond à la situation I vue précédemment).

b) Si c'est la production elle-même de facteurs solubles par les lymphocytes thymo-dépendants qui est déficiente, la virose HAA évoluera selon un processus continu d'atteinte hépatique vers la chronicité cirrhogène ou non.

c) En présence d'une réponse immune normale de l'hôte, le mode infra clinique aigu ou fulminant de la maladie sera déterminé par le nombre de cellules initialement infectées par l'antigène où plutôt par le virus puisque le rôle des lymphocytes thymo-dépendants est d'inactiver l'agent agresseur en détruisant les cellules infectées.

Même si les preuves font encore défaut, il nous semble possible de postuler que la disparition progressive de l'antigène est principalement " médiée " par les lymphocytes thymo-dépendants et que dans le processus de normalisation ou de guérison de la maladie, le rôle de l'immunité humorale est au second plan.

En ce qui concerne la prévention et le traitement éventuel de l'hépatite fulminante, il nous semble concevable que l'apport exogène de facteurs solubles tels que le facteur de transfert de LAWRENCE, puisse épargner l'extension des lésions de nécrose cellulaire suraigue.

Cette seconde hypothèse thérapeutique a pu, elle aussi, être appliquée dans le service du Pr Alagille (voir Observation II).

De très grandes difficultés ont été rencontrées pour la fabrication de ce facteur de transfert ; dans le cas que nous citons, il a été fourni par le CNTS Paris, non sous forme soluble, mais sous forme de culot de lymphocytes hyperimmunisés, provenant de donneurs ayant fait une hépatite HAA +, s'étant négativés quant à la présence de l'antigène.

Ces culots ont été par deux fois injectés en fin d'exsanguino-transfusions.

Malheureusement, des problèmes techniques (thrombose de la veine cave inférieure en relation notamment avec la présence in situ d'un cathéter) n'ont pu permettre de poursuivre cette tentative thérapeutique, qui ici, s'est soldée par un échec.

Les bases théoriques et l'expérience pratique obtenues dans des cas de vaccine généralisée (Kempe) plaident en faveur d'une reprise de tentatives de ce genre, cela d'autant plus que l'administration de facteur de transfert a toujours été jusqu'ici, parfaitement bien tolérée (Fudenberg, 1972, sous presse).

radio-immunologique dans le liquide surnageant.

Zuckerman, Baynes et Almeida (197) ont pu obtenir des résultats encourageants en développant une technique maintenant en vie des foies embryonnaires pendant au moins 10 jours, obtenus à partir d'embryons de 10 à 16 semaines, prélevés par hystérotomie et préparés en moins de quatre heures.

Ils ont conclu à une apparente replication virale en se basant sur la détection de l'antigène Australie.

Ces recherches demandent à être poursuivies mais semblent actuellement en bonne voie pour apporter la preuve définitive de la nature virale des Antigènes Australia.

En ce qui concerne le virus de l'hépatite infectieuse Mellnick et Boggs (120) ont pu isoler un agent produisant un effet cytopathogène sur un clone de cellules Détroit 6 inoculé avec le sérum d'un patient ayant développé une hépatite aigüe quatre semaines après avoir reçu du sérum connu pour contenir la souche MS₁.

Mais l'apparente replication virale n'a pu être retrouvée après passages successifs en culture cellulaire.

Quoiqu'il en soit, pour être considérés comme positifs, ces résultats doivent être renouvelés et conduire dans un deuxième temps à la transmission des deux formes d'hépatites virales par méthode expérimentale sur témoins animaux ou volontaires humains.

CONCEPTIONS ACTUELLES DU TRAITEMENT

Avant de considérer les possibilités de traitement des hépatites virales chez l'enfant, il faut essayer de rappeler les éléments permettant de suivre l'évolution de la maladie.

Tout d'abord, essayer d'avoir une vue dynamique du cours de la maladie sur le plan biologique, ce qui permettra de sélectionner les demandes en fonction du stade ou l'on se trouve.

Cela conduit à considérer trois stades :

- En phase d'incubation les éléments de cytolyse et de production hépato-cellulaire, ainsi que l'électrophorèse des globulines sont essentielles.

- En période ictérique les éléments gardent leur valeur à laquelle s'ajoute celle des épreuves de rétention.

- En période de guérison, les réactions de floculations dont les perturbations ont commencé au stade précédent, peuvent rester modifiées jusqu'au troisième mois après le début de la maladie.

La notion antérieurement acceptée de nécessité du repos au lit semble actuellement délaissée et soumise au gré de l'enfant.

Les cholérétiques ont un impact psychologique important plus qu'une efficacité certaine.

Le régime "hépatique" est considéré comme sans influence sur l'évolution de la maladie.

Les hépato-protecteurs sont coûteux et peu bénéfiques.

La seule question importante est celle de la corticothérapie, préventive d'une évolution cirrhogène possible.

Le potentiel chez le nourrisson est très faible.

Chez l'enfant, il est identique à celui de l'adulte.

Cette corticothérapie ne doit jamais être systématique, et n'être entreprise que sur des critères stricts.

- pas avant trois mois d'évolution ;
- sur des fondements biologiques ;
- jamais sans contrôle histologique préalable.

Si elle est introduite, elle le sera à la dose de 2mg/kg pendant au moins six semaines, puis sera réduite si l'évolution est favorable, à la même dose un jour ^{sur} deux.

Mais l'arrêt sera conditionné par une évolution clinique et biologique favorable et un contrôle histologique.

Les critères de guérison à prendre en considération trois mois après le début de la maladie reposent d'abord sur l'état clinique et du foie.

Si les perturbations biologiques, à ce stade sont dissociées, elles peuvent individualiser quelques tableaux :

- La " transaminite " à ne pas traiter si les transaminases restent isolément élevées même pendant un an.
- La persistance des modifications des tests de floculation entraînerait autrefois une corticothérapie qui semble aujourd'hui excessive.
- Si la rétention se prolonge pendant plus de trois mois elle nécessitera une biopsie hépatique, une cholangiographie voire une exploration chirurgicale du pédicule hépatique.
- Une évolution prolongée conduira à considérer le passage à la chronicité.

Il semble, en raison des divers systèmes antigéniques maintenant connus, que les anticorps synthétisés par l'immunité humorale soient spécifiques de l'antigénicité qui les a stimulés.

Katz et Coll.(90) ont suggéré que de petites quantités de gamma globulines spécifiques ajoutées au produit de transfusion par voie intra-veineuse pouvaient neutraliser les virus de l'hépatite B et prévenir une maladie sévère .

Grady et Bennett (74) n'ont pas obtenu de résultats satisfaisants par cette prévention.

Prince et Coll. (140) ont soulevé le problème de la variabilité du titre des gamma-globulines spécifiques anti-Australia selon leur richesse et leur titre dans le plasma initial des donneurs.

Ces auteurs ont également invoqué la nécessité d'employer cette thérapeutique préventive tôt après la contamination ou tout au début de la période d'incubation de la maladie afin que l'apport exogène d'anticorps ne déprime la réponse immune.

Enfin ils soulignent le problème du risque plus important de passage à la chronicité chez des sujets ayant subi ce traitement : la diminution de réponse immune est bénéfique en ce qu'elle atténue la sévérité clinique de la maladie mais peut-être nocive en empêchant le patient de subvenir seul à la défense contre l'agression virale.

Les résultats de Soulier et Coll. (164) et de Prince (140) permettent de conclure à l'apparition d'anticorps anti-Australia dans les suites d'injections de gamma-globulines spécifiques à condition d'utiliser des méthodes de détection assez sensibles.

Mais Prince (140) évoque qu'il s'agit d'une immunisation purement passive et confirme la pauvreté en anticorps spécifiques anti-Australia des gamma-globulines standard d'où leur inefficacité préventive sur la virose à antigène Australia.

Soulier (164) pense que cette prévention est inoffensive et remarquablement efficace à condition d'être précoce.

Mais le problème pratique majeur est celui d'une production suffisante.

2 - Des tentatives d'immunisation active contre l'hépatite sérique ont été rapportées pour la première fois par l'équipe de Krugman et coll. en Juillet 1971 (100).

Ce résultat, d'une importance considérable, faisait suite à des travaux antérieurs des mêmes chercheurs (98), qui avaient montré qu'une minute d'ébullition contrôlée à 98°C suffisait à inactiver les souches MS₁ et MS₂, puisque l'administration, tant orale que parentérale du sérum traité n'entraînait jamais d'hépatite infectieuse ou sérique.

Le traitement thermique dans certaines conditions, modifierait donc l'infectivité des souches MS₂, sans modifier leur antigénicité stimulant le développement d'une immunité active chez les sujets sensibilisés.

Au contraire, le même procédé détruit l'antigénicité de la souche MS₁ et le sérum chauffé ne protège en rien les individus sensibilisés, infectés cinq mois plus tard avec le sérum non chauffé MS₁.

Les preuves d'une immunisation active ont été faites sur un nombre restreint de sujets, en raison même des risques présumés de l'expérimentation ces preuves reposent sur l'absence significative d'hépatite après inoculation préalable de sérum MS₂ chauffé, suivi d'inoculation de sérum infectant MS₂.

Deux inoculations à 4 mois d'intervalle semblent plus efficaces qu'une seule.

Ces résultats représentent le point culminant de 15 années de recherches par ces auteurs : il est évident qu'elles demandent à être poursuivies avant de trouver une application préventive dont les premiers bénéficiaires devraient être les personnels exposés, tant médical, que para-médical.

CONCLUSION

-:-:-:-:-

A propos de 4 cas d'hépatite virale chez des nourrissons ayant reçu une fraction plasmatique coagulante (PPSB), nous avons été confrontés avec les problèmes actuellement soulevés au sujet des antigénicités Australia.

Tout d'abord, la variabilité des résultats des chercheurs met en cause la sensibilité, la spécificité des méthodes de détection ainsi que l'étiquetage précis des groupes cliniques étudiés.

Mais la dualité clinique, biologique, immunologique et virologique permettant de différencier deux groupes d'hépatites virales courantes repose essentiellement sur le rattachement exclusif à la forme sérique, ou à virus B, des antigènes Australia.

Quoiqu'il en soit, ces deux groupes de virose ont en commun leur mode de transmission tant oral que parentéral, chacun conservant toutefois une voie préférentielle.

De même, il n'existe pas d'immunité croisée et ces hépatites virales exposent toutes deux à la contagion directe, contrairement aux notions antérieurement admises, le risque pouvant en être réduit par une prophylaxie bien conduite.

Actuellement, le problème majeur est d'établir une relation entre les agents viraux supposés agresseurs, et le système antigène anticorps que les chercheurs ont pu, à ce jour, mettre en évidence.

Le pouvoir infectant des antigènes Australia a été prouvé mais il n'a pu être directement rapporté aux particules viriformes de DANE vues au microscope électronique, qui cependant sont vraisemblablement le support viral infectant. L'isolement de ces particules, les tentatives de culture in vitro des virus responsables sont en cours : l'apparente réplication du virus de la forme sérique, basée sur la détection du système Australia comme marqueur spécifique de l'infection, vient d'être obtenue dans des cultures de foie humain.

Pour le virus de la forme infectieuse, l'isolement en culture cellulaire a pu être obtenu ; toutefois, la réplication virale s'est éteinte après passage successif sur divers clones cellulaires.

La preuve définitive de la pathogénicité virale, dont les seuls témoins actuels sont les antigènes détectés, leurs anticorps, et les complexes immuns, ne sera donnée que lorsque la réplication virale à partir du matériel antigénique pourra être suivie et que la transmission expérimentale animale ou humaine aura été effectuée comme cela a été fait pour les poliovirus.

Un second problème en suspens intéressant en tout premier lieu le pédiatre est celui de la transmission maternelle éventuelle, susceptible d'expliquer que 80% " d'hépatites néo natales " restent non définies chaque fois que l'on n'a pu les rattacher à d'autres agents viraux communs tels que cytomégalovirus, virus herpétique ou rubéolique.

D'après l'ensemble des travaux publiés, il nous semble qu'un passage viral transplacentaire restera hypothétique tant que l'on aura pas mis en évidence une signature antigénique chez un nourrisson dont l'âge ne pourra en rien correspondre avec les délais d'incubation maintenant admis.

Sur le plan clinique, il nous semble indispensable de prendre en considération plus que cela n'a été le cas jusqu'à présent, l'étiologie d'une hépatite virale en se référant au système Australia, du moins, tout en gardant présent à l'esprit que devant un ictere il ne faut pas nécessairement penser antigénicité Australia ; pas plus que l'absence dans l'anamnèse de mode de contamination ne doit faire exclure systématiquement l'une ou l'autre forme de la maladie.

La détection d'antigénicités Australia dans certaines hépatites chroniques soulèvent le problème de leur support immuno-pathologique et du démembrement étiologique de ces maladies.

De même, la présence du système Australia sous forme de complexes immuns dans des situations analogues, telles que lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse et glomérulo néphrite extra-membraneuse, confirment l'importance de la réponse immune de l'hôte dans l'évolution des hépatites virales.

Nous avons envisagé divers processus immuno-pathologiques susceptibles d'expliquer cette évolution et nous avons eu la chance de participer à un essai d'application sur le plan thérapeutique (observations II et IV).

Mais, il nous manque encore pour compléter ces hypothèses et en déduire une conduite thérapeutique valable, l'établissement d'une relation entre les phénomènes d'immunité cellulaire et humorale qui sont, de toute évidence, liées dans ces viroses - les premiers pouvant être substitués par le facteur de transfert, les seconds par les gamma globulines hyperimmunes anti-Australia.

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-

1. ABU ZAHRA H.T., COWAN D.H. et HASSELBACK R. : Australia Antigen in leukemia
Lancet, 1971, II, p. 375.
2. AGNELLO V., WINCHESTER R.J. et KUNKEL H.G. : Precipitin reactions of the
C₁q component of complement with aggregated gamma globulins and immune
complexes in gel diffusion. Immunology, Lond., 1970, 19, p. 909.
3. ALARCON - SEGOVIA D. et FISHBEIN E. : Australia Antigen in systemic lupus.
New Engl. J. Med., 1971, 284, p. 448.
4. ALMEIDA J., ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E. et WATERSON A.P. : Immune electron
microscopy of Australia SH antigen. Microbios, 1969, 2, p. 117.
5. ALMEIDA J., WATERSON A.P. : Immune complexes in hepatitis. Lancet, 1969, 2, p. 983.
6. ALMEIDA J., WATERSON A.P., TROWELL J.H. et NEALE G. : The finding of virus-like
particles in two Australia Antigen positive human livers. Microbios, 1970,
6, p. 145. 53.
7. ALMEIDA J., KULATILAKE A.E. et WATERSON A.P. : Possible airborne spread of
serum hepatitis virus within a haemodialysis unit. Lancet, 1971, 7729, p. 849.
8. ALMEIDA J., RUBENSTEIN D. et SCOTT E.J. : New antigen antibody system in
Australia antigen positive hepatitis. Lancet, 1971, II, 7736, p. 1225. 27.
9. ALTER H., HOLLAND P., PURCELL R. et SGOURIS J.T. : HAA antigen and antibody
in cold ethanol fractionates of human blood. Vox Sang; 24è Congrès de
recherche sanguine, 1971, 20, 5, p. 464.
10. AMOUCHE P.J. et DROUET J. : Dosage radio-immunologique de l'antigène Australie
Nouv. Rev; Franç. Hémat., 1971, 11, 4, pp. 656. 668.
11. ANDRASSY K., RITZ E. et SANWALD R. : Australia antigen in various plasma
fractions. Symposium on virus hepatitis. Munich Aug. 70.
Vox Sang., 1970, 19, 3/4, P; 357.

12. APOSTOLOV K.,BAUER D.J.,SELWAY J.W.,FOX R.A.,DUDLEY F.J. et SHERLOCK S. :
Australia Antigen in urine. *Lancet*,1971,I,7712,pp.1274.76.
13. ARNAUD R.,MAUPAS P. et RAYNAUD B. : Hyperimmunisation of rabbits with
Australia Antigen. *Vox Sang.*,1970,19,p.34.
14. BAKER A.,SIDEL J. et KAPLAN M. : Australia Antigen positive hepatitis
complicated by acute polyarteritis. *Gastroenterology*,1971,60,1,p.183.
15. BARKER L.F.,SHULMAN N.R.,MURRAY R. : Acquisition of hepatitis associated
antigen,clinical features in young adults.*J.amer.med.Ass.*,1971,216,12,
pp.1970.76.
16. BARKER L.F.,SHULMAN N.R.,MURRAY R.,HIRSHMAN R.J.,RATNER F.,DIEFENBACH W.C.L.
et GELLER H.M. : Transmission of serum hepatitis. *J.amer.med.Ass.*,1970;
211,19,pp.1509.12.
17. BAYER M.G.,BLUMBERG B.S. et Werner B. : Particles associated with Australia
Antigen in the sera of patients with leukemia,Down's syndrome and
hepatitis. *Nature,Lond?*,1968,218,p.1057.
18. BECK H.,SCHMITT H. et STURNER K.H. : AU/SH Antigen in human plasma fractions.
Vox Sang.,1971,20,3,pp.281.82.
19. BECKER M.D. et SHERLOCK S. : Pronostic of chronic persistent hepatitis.
Lancet.,1970,I,53.
20. BERTHOLD H. et LUTHARD Th. : Virus studies in hepatitis. *Vox Sang.*,1970,12,
3/4,p.254.
21. BLATNEY J.D.,EARLE A.,FLEWETT T.H. et WILLIAMS L.K. : Is the urine infective
in serum hepatitis? *Lancet*,1971,7703,I,p.797.
22. BLUMBERG B.S.,GERSTLEY B.J.,HUNGERFORD D.A.,LONDON W.T. et SUTNICK A.I. :
A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome,leukemia and
hepatitis. *Ann.intern.Med.*,1967,66,p.924.
23. BLUMBERG B.S. et coll. : Association between lepromatous leprosy and
Australia antigen. *Lancet*,1967,2,7708,pp.173.76;

24. BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T. : Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. Bull.N.Y.Acad.Med., 1968, 44, pp.1566.86.
25. BLUMBERG B.S. et coll. : Australia antigen and hepatitis. J.amer.med.Ass., 1969, 207, 10, pp.1895.96.
26. BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T. : Australia antigen as a hepatitis virus; variation in host response. Amer.J.Med., 1970, 48, 1, p.128.
27. BLUMBERG B.S. ...MELARTIN L. : Australia antigen and hepatitis. Studies in asymptomatic people and lepromatous leprosy patients. Arch.intern.Med., 1970, 125, 2, pp.287.92.
28. BLUMBERG B.S. ...MILLMAN I. : Australia antigen and hepatitis. New Engl.J.Med., 1970, 283, 7, pp.349.54.
29. BLUMBERG B.S. : Lymphocyte transformation and hepatitis; lack of direct in vitro inhibition by purified Australia antigen. Procc.Exp.Biology, 1971, 137, 1498, (et 1971, 138, 198, 201) 198.
30. BLUMBERG B.S., MILLMAN I., SUTNICK A.I. et LONDON W.T. : The nature of Australia antigen and its relation to antigen-antibody complex formation. J.exp.med., 1971, 134, 3, pp.320s.29s.
31. BLUMBERG B.S., VIERUCCI A., LONDON W.T. et SUTNICK A.I. : Association of antibodies to Australia antigen with anti-GM antibodies in Italian patients with Thalassemia. Nature, Lond., 1972, 236, p.28.
32. BOKLAN B.F. : Factor IX concentrate and viral hepatitis. Ann.intern.Med., 1971, 74, 2, p.298. (To the Editor)
33. BULKLEY B.H., HEIZER W.D. et GOLGFINGER S.E. : Chronic active hepatitis; distinctions based on circulating hepatitis associated antigen; Lancet, 1970, 26, 12.
34. CHALMERS R.C. et ALTER H.J. : Management of the asymptomatic carriers of HAA. New Engl.J.Med., 1971, 285, pp.613.17.
35. COHN E.G., STRONG L.E. et HUGES W.L. : Preparation et propriétés des protéines du plasma; système pour séparation en fractions. J.amer.chem.Soc., 1946, 68, 459.
36. COMBES B. ...CARTER N.W. : Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. Lancet, 1971, 2, 234.
37. CONRAD M., YOUNG A. et CONRAD P. : Prophylactic use of gamma-globulin to prevent endemic viral hepatitis. J.clin.Invest., 1971, 50, 21a. (NEJM, 1971, 285, 26)
38. COSSART Y.E. et WARHMAN J. : ~~Viral-like~~ Studies of Australia SH antigen in sporadic viral hepatitis in London. Brit.med.J., 1970, 403.405.

39. COSSART Y.E., ET FIELD A.M. : Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet*, 1970, I, p. 848.
40. COSSART Y.E. : Australia antigen and hepatitis; a review. *J. clin. Path.*, 1971, 24, 394.
41. COSSART Y.E., FIELD A.M., HARGRAVES F.D. et PORTER A.A. : Morphological and immunological properties of Australia SH antigen in hepatitis. *Microbios*, 1971, 3, pp. 5.14.
42. COSTANTINO P., DEL PRETE S. et MORONI : Transplacental transfer of Australia antigen and antibody. *Lancet*, 1971, II, p. 376.
43. COULERU O. et GERMAN A. : Immune complexes in large particles of Australia antigen in Polyarteritis. *Lancet*, 1972, 7747, I, p. 445.
44. COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON-DJIANE D. : L'antigène australie en transfusion sanguine. *Rev. Prat. Paris*, 1972, 22, 9, pp. 1441. 50.
45. COYNE V.E., MILLMAN I. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen and tissue culture. *Bact. Proc.*, 1971, 175.
46. COYNE V.E. et coll. : Localization of Australia antigen by immunofluorescence. *J. exp. Med.*, 1970, 131, pp. 307.15.
47. CRADDOCK C.G., LONGMIRE R. et MAC MILLAN R. : Lymphocytes and the immune response. *New. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 6, p. 324.
48. DANE D.S., CAMERON C.H. et BRIGGS M. : Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet*, 1970, 7649, I, 695, 706.
49. DE GROOTE J. et POPPER H. : A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 1970, II, 292.
50. DEINHARDT F., HOLMES A., WOLFE L. et JUNGE U. : Transmission of viral hepatitis to nonhuman primates. *Vox Sang.*, 1970, 19, 34.
51. DEL PRETE S., SHERLOCK S., COSTANTINO P., DOGLIA M., GRAZINA A. et ADJUKIEWICZ A. : Detection of a new serum antigen in 3 epidemics of short incubation hepatitis. *Lancet*, 1970, 2, 579.
52. DEL PRETE., COSTANTINO D., GRAZINA A. et VITALI A. : Molecular characterization of Australia antigen antibodies. *Ital. J. Immunol.* In press.
- 52b. DEL PRETE S. : Do the hepatitis cross the placenta? *Lancet*, 1971, 376.^I
53. DEL PRETE S., COSTANTINO P. et DOGLIA M. : Experiences on Australia antigen in Italy. *Vox Sang.*, 1970, 19, 3, 4. p. 395.

54. DEUTSCH G.F. et SPENCE L. : Virus-like particles in the liver and their relationship to Australia antigen. *Lancet*, 1972, 7747, I, 447.
55. DI PERRI T. et AUTERI A. : Immune complexes and hepatic disorders. *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 21, 1203. (To the Editor)
56. DIXON F.J. et OLDSTONE M. : Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection. Relationship of antibody production to disease in neonatally infected mice. *J. Exp. Med.*, 1969, 129, 483, 506.
57. DONIACH D. et WALKER J.G. : A unified concept of auto immune hepatitis. *Lancet*, 1969, I, 813.
58. DUDLEY F.J., FOX R.A. et SHERLOCK S. : Cellular immunity and hepatitis associated antigen in liver disease. *Lancet*, 1972, 7753, I, p. 723.
- 58b. DUDLEY F.J., ADJUKIEWICZ A.B., FOX R.A., DONIACH D. et SHERLOCK S. : Immunological studies in an epidemic of infective, short incubation hepatitis. *Lancet*, 1972, 7755, 803.
59. ECONOMIDOU S., CONSTANTOULAKIS M. et ZUCKERMAN A.J. : The incidence of HAA and antibody in patients with Thalassaemia in Greece. *Vox Sang.* 1970, 19, 3, 4, 400.
60. EDGINTON T.S. et RITT D.J. : Intra-hepatic expression of serum hepatitis virus associated antigens. *J. exp. Med.*, 1971, 134, 871.
61. FOWLER A.W. : Hepatitis and the neurological pin. *Lancet*, 1971, 7737, II, 1318.
62. FOX R.A., NIAZI S.P. et SHERLOCK S. : Hepatitis associated antigen in chronic liver disease. *Lancet*, 1969, 2, 609.
63. GATEAU Ph. : Antigène Australia. Rapports avec l'immuno-électrophorèse, les anticorps anti-tissus et l'histologie. Thèse, Paris 1970, 110 pages.
64. GEFFROY Y. et COLIN R. : Hépatite virale, antigène Australie et P.A.N. *Arch. Franç. Mal. App. Dig.*, 1971, 60, 12, p. 685.
65. GERBER M., BRODIN A., STEINBERG D., VERNACE S., CHEN PIN YANG et PARONETTO F. : Periarteritis Nodosa, Australia antigen and Lymphatic leukemia. *New Engl. J. Med.*, 1972, 286, 1, p. 14.
66. GERIN J.L. : Australia antigen: large scale purification from human serum and biological studies of its proteins. *J. Virol.*, 1971, 7, pp. 569-76.
67. GERIN J.L., PURCELL R.H., HOGGAN M., HOLLAND P.V. et CHANOWK R.M. : Biophysical properties of Australia antigen. *J. Virol.* 1969, 4, 763.

68. GILES J.P., Mc COLTM R.W., BERNDTSON L.W. : Viral hepatitis: Relationship of Australia SH antigen to the Willowbrook MS₂ strain. New Engl.J.Med., 1969, 281, 119.
69. GITNICK L., SUTNICK A.I., LONDON W.T. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis. Lancet, 1969, 2, 285.
70. GOCKE D. et coll. : Fulminant hepatitis treated with serum containing antibody to Au/Ag. New Engl.J.Med., 1971, 284, 16, p.919.
71. GOCKE D., GREENBERG H.B. et KAVEY N.B. : Correlation of Australia antigen with post transfusion hepatitis. J.amer.med.Ass.; 1970, 212, p.877.
- 71b. GOCKE D., GREENBERG H.B. : An analysis of antibody response to Australia antigen in man. J.infect.Dis., 1971, 123, 4, 256.
72. GOCKE D., HSU K. et MORGAN C. : Association between Polyarteritis and Australia antigen. Lancet, 1970, 2, pp.1149.53.
73. GOSTLING, STERNER, AGELL et BERG. : Hepatitis after tatooing. Scand.J.Inf.Dis., 1971, 3, 109.
- 73b. GOSTLING : Lancet, 1971, p.1033 et Lancet, 1972, 7746, I, p.382.
74. GRADY et BENNET : Prevention of post transfusion hepatitis by gamma globulins standard; preliminary report. J.amer.med.Ass., 1970, 214, 1, 140.
75. GREENBERG H.B. et GOCKE D.J. : An analysis of antibody response to Australia antigen in man. J.infect.Dis., 1971, 123, pp.356.64.
76. GROB P.J. et JEMELKA H. : Faecal SH antigen Australia in acute hepatitis. Lancet, 1971, I, 7692, pp.206.08.
77. GUST I.D., KALDOR J. et NASTASI M. : Absence of Au SH antigen in faeces of patients with Au positive sera. Lancet, 1971, 1, 7703, pp.797. (10 the Editor)
78. GUST I.D., FERRIS A., KALDOR J. et CROSS G. : Faecal antigen in viral hepatitis. Lancet, 1970, II, 243.
79. HAINSKI M., PAYNE J.H., ORDONEZ G.A. et SHANBRON E. : A new preparation of immune serum globulin for I.V. administration. Vox Sang., 1971, 20, 5, p.469.
80. HALPERN M., LUNDBERG G.D. et PINCUS I.J. : Necrotizing angiitis in drug addicts. New Engl.J.Med., 1970, 283, p.1003.
81. HAVENS W.P., PAUL J.R. et SABIN A.B. : Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis. J.amer.med.Ass., 1945, 128, 911, 19.
- 82.HEELERSTEIN L.J. et DEYKIN D. : Hepatitis after Konyne administration. New Engl.J.Med., 1971, 284, 18, pp.1039.40.

83. HINMAN J., TULLIS J.L. (Boston) : Control of hepatitis transmission by blood and in component implications of red cells washing for hepatitis transmission . Vox Sang., 1971, 20, 5, pp. 440.66.
84. HIRSCHMAN P.J., VERNACE S.J. et SHAFFNER F. : DNA polymerase in preparation containing Australia antigen. Lancet, 1971, I, 7709, pp. 1099.1103. (Editorial)
- 84b. HIRSCHMAN P.J., SULMAN N.R. et BARKER L.E. : Virus like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis. J. amer. med. Ass., 1969, 208, 1667.
85. HOLLAND P.V., WALSH J.H., MORROW A.G. et PURCELL R.H. : Failure of Australia antibody to prevent post-transfusion hepatitis. Lancet, II, 553, 1969.
86. HOLMES A.W. et ROSENBLATE H. : Hepatitis in marmosets, induction of disease with coded specimens from a human volunteer study. Science, 1969, 165, 816.
87. JOSSO F., STEINBUCH M., MENACHE D. et SOULIER J.P. : Preparation of factor IX concentrate with special reference to PPSB fraction. Haemophilia and New Hemorrhagic States., 1970, pp. 14 à 21.
88. JOSSO F., MENACHE D., STEINBUCH M., BLATRIX Ch. et SOULIER J.P. : Haemophilia and his world. Proc. 5è Congres Haemophilia Montreal 1968, Biblio. Hemat. Basel, 34, 18, 22, 1970.
89. KATER L., BORST EILERS E. et VAN GORP L. : Immune complexes in viral hepatitis. Lancet, 1972, 7747, I, p. 447.
90. KATZ R., RODRIGUEZ J., WARD R. : Transfusion hepatitis: Effect of modified gamma globulins added to blood in vitro. New Engl. J. Med., 1971, 285, 17, pp. 925.32.
91. KIM CHUNG YONG : HAA: Biophysical properties and RNA. Vox Sang., 1971, 20, 5, p. 461.
92. KIM CHUNG YONG et TILLES J. : Immunologic and electrophoretic heterogeneity of hepatitis associated antigen. J. infect. Dis. 1971, 123, 6, pp. 618.28.
93. KINGDON H.S. : Hepatitis after Konyne. Ann. Intern. Med., 1970, 73, 4, pp. 656.57.
94. KONTTINEN Y.P. et TURUNEN O. (Helsinki) : Immune complex and hepatic disorders. New Engl. J. Med., 1971, 285, 21, p. 1203.
95. KROHN K., KINLAYSON N., JOKELAINEN P.T., ANDERSON K.E. et PRINCE A.M. : Electron microscopical and immunological observations on the serum hepatitis (SH) antigen in primary biliary cirrhosis. Lancet, 1970, II, 379.
- 95b. Idem : J. Virol., 1970, 6, 685.
96. KRUGMAN S. : Etiology of viral hepatitis. Hospital practice Mars 1970.

97. KRUGMAN S. et GILES J.P. : Viral hepatitis: New light on an old disease .
J.amer.med.Ass.,1970,212,63pp.1019.29.
98. KRUGMAN S.,GILES J.P. et HAMMONDS J. : Hepatitis virus, effect of heat on the infectivity and antigenicity of the MS₁ and MS₂ strains. J.infect.Dis., 1970,122,15,pp.432.36.
99. KRUGMAN S.,LANDER J.,GILES J. et PURCELL R. : Viral hepatitis type B (MS₂ strain) Detection of antibody. New Engl.J.Med.,1971,285,6,p.303.
100. KRUGMAN S.,GILES J. et HAMMONDS J. : Viral hepatitis type B (MS₂ strain): Studies on active immunization. J.amer.med.Ass.,1971,217,1,p.41.
101. KUCERA J. : Down's syndrome and infectious hepatitis. Lancet,1970,I,p.569.
102. KUNST A.,HAANEN C. et MAC SHINE L. : Preparation and clinical use of factor IX concentrate .(PPSB according to Soulier). Vox Sang.,1969,16,p.398.
103. KUNST A.,HAANEN C et WILLEMS : Serum hepatitis in hemophiliacs and Australia SH antigen in cryoprecipitate and PPSB. Haemophilia 6è Congrès, Supplément 43, Thrombosis and Diathesis Hemorrhagica, 1970, pp.401.44.
104. LAWRENCE H.S. : Transfert Factor. Advances in Immunology, 1969, Vol.11, p.195.
105. LAWRENCE H.S. : Transfert Factor and cellular Immunity. Immunobiology, R.A.Gord and D.W.Fischer Eds, Sinaner Assoc. Inc. publishers, Stamford, Connect., 1971.
106. LE BOUVIER G.L. : The heterogeneity of Au Ag. J.of infect.Dis., 1971, 123, 6, p.671.
107. LESKI M.,GRIVAUX G. et COUROUCE-PAUTY A.M. : L'antigène Australia dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale. Presse Med., 1971, 79, 9, pp.391.94.
108. LEVENE C.,BLUMBERG B.S. : Additional specificities of Au Ag and the possible identification of hepatitis carriers. Nature, Lond., 1969, 221, pp.195.96.
109. LEWIS J.H. : Hemophilia, hepatitis and HAA. Vox Sang., 1970, 19, 3, 4, p.406.
110. LICHTER E.A. : Chimpanzee antibodies to Australia antigen. Nature, Lond., 1969, 224, p.81C.
111. LOELIGER E.A. et coll. : Treatment of Haemophilia B with purified factor IX, (PPSB). Folia med.neerl., 1967, 10, pp.112.125.
112. LONDON W.T.,SUTNICK A.I. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen and acute viral hepatitis. Ann.inter.Med., 1969, 70, 55.
113. LONDON W.T.,DIFIGLIA M. et RODGERS J. : Failure of transplacental transmission of Australia antigen. Lancet, 1969, 2, 900.

114. MAC KENNA et O'BRIAN : Australia antigen in synovial fluid in rheumatoid arthritis with hepatitis. *Lancet*, 1971, II, p. 214.
115. MADALINSKI K., BRZOSKO W.J. et coll. : Australia antigen immune complexes in patients with different forms of hepatitis. *J. infect. Dis.*, 1971, 123, p. 251.
116. MADALINSKI K., JOZWIAK W., KOSCIELAK J., BRZOSKO W.J. et NOWOLAWSKI A. : RNA of Australia antigen. *Nature*, (New Biol.), 1971, 229, 92.
117. MADALINSKI K., NOWOLAWSKI A. et BRZOSKO W.J. : Cellular localization of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. *Lancet*, 1970, I, 494.
118. MATHEWS J.D. et MACKAY I.R. : Australia antigen in chronic hepatitis in Australia. *Brit. med. J.*, 1970, I, 259.
119. MELLA B. et LANG D.J. : Leucocyte mitosis: Suppression in vitro associated with acute infectious hepatitis. *Science*, 1967, 155, 80.
120. MELNICK J.L. et BOGGS J. : Properties of a virus isolated from patients with MS₁ infectious hepatitis. *J. infect. Dis.*, 1971, 124, 1, p. 76.
121. MELNICK J.L. et CONRAD M.E. : Viral hepatitis. Clinical and tissue culture studies. *J. amer. med. Ass.*, 1970, 214, p. 1041.
122. MENACHE D., PAYET M., COULLAUD J.P., ET COLL. : Antigène Australia et affections hépatiques chez l'Africain de l'Ouest. *Ann. Med. Intern.*, 1972, 123, 2, p. 175.
123. MILLMAN I., ZAVATONE V., GERSTLEY B. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis, by the fluorescent antibody technique. *Nature*, Lond., 1969, 222, pp. 181-84.
124. MILLMAN I., LOEB L.A., BAYER M.E. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen (HAA). Purification and physical properties. *J. exp. Med.*, 1970, 131, 6, pp. 1190-99.
125. MILLMAN I., LONDON W.T., SUTINICK A.I. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen-antibody complexes. *Nature*, Lond., 1970, 226, 5240, pp. 83-84.
126. MISTILIS S.P. et BLACKBURN C. : Active chronic hepatitis. *Amer. J. Med.*, 1970, 48, 484.
127. NIELSEN J., DIETRICHSON O., ELLING P. et CHRISTOFFERSEN P. : Persistence of Australia antigen and development of chronic hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 21, p. 1157.
128. NORDENFELT E., KAIJ K. et URSING B. : Presence and persistence of Australia antigen among drug addicts. *Vox Sang.*, 1970, 19, 3, 4.
129. NORDENFELT E., et REINICKE V. : Hepatitis associated antigen in chronic liver disease. *Lancet*, 1970, I, 141.

130. NORDENFELT E. et NILSSON I. : Antibodies against Australia antigen in haemophilia.
Rev.Europ.Et.Clin.Biol.,1971,16,2,pp.151.55.
131. NOTKINS A.L. et ASHE : Neutralization of an infectious herpes simplex virus antibody complex by anti-gamma globulins.Proc.nat.Acad.Sci.,Wash.,1966,56,447.
132. NOTKINS A.L. : Infectious virus antibody complexes:Interaction with anti-immunoglobulins, complement and rheumatoid factor.J.exp.Med.,1971,134,3,p;41/
133. NOWOLAWSKI A et BRZOSKO WW. : Lancet,1971,I,598.
134. PRINCE A.M. : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc.nat.Acad.Sci.,Wash.,1968,60,814.
136. PRINCE A.M. : The I.E.O.P. technique for detection of SH antigen.Application to blood donors screening and to study of liver disease.Vox Sang.,1970,19,205.
135. PRINCE A.M. : Studies on human serum hepatitis in primates.
2è Conférence de Médecine Expérimentale, New York, Sept. 1969.
137. PRINCE A.M., HARGROVE R et SZMUNESS W. : Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis .New Engl.J.Med.,1970,282,pp.987.91.
138. PRINCE A.M. et TREPO C. : Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
Lancet,1971,6,I,p.1309.
139. PRINCE A.M. et SZMUNESS W. : L'antigène SH au cours du cancer primitif du foie.
Communication Séminaire sur l'hépatite virale.Centre international de l'Enfance. Paris Juin 1971.
140. PRINCE A.M. et coll. : Antibody against serum hepatitis antigen:prevalence and potential use as immune serum globulin in prevention of serum hepatitis infections.New Engl.J.Med.,1971,285,17,pp.933.38.
141. RIGHTSEL J.D. et McLEAN I.W. : Status report on tissue culture cultivated hepatitis virus.Clinical trials. J.amer.med.Ass;1961,177,678.
142. RITNER Ch. et SCHWINGER E. : Studies in Down's syndrome.Vox Sang.,1970,19,280.
143. ROUMY R. : Problèmes posés par la détection de l'antigène Australia dans les établissements de transfusion sanguine,sa fréquence dans différentes populations. Thèse Rouen 1970.
144. SANKALE M. : Antigène Australia dans le cancer primitif du foie à Dakar.
8 ès journées médicales de Dakar. Janvier 1971;
145. SHAPIRO, REDNER et INNELLÉ : Down's syndrome and Australia antigen.Lancet,1971,II, p.215.

146. SCHMIDT N.J. et LENNETTE E.H. : Complement fixation and Immunodiffusion tests for assay of hepatitis associated Australia antigen and antibodies detection. J.Immunol.,1970,105,604.
147. SCHROEDER D. et MOZEN M. : Australia antigen.Distribution during Cohn ethanol fractionation (extraction) of human plasma.Science,1970,168,pp.1462.64.
148. SHULMAN N.R. et BARKER L.F. : Virus-like antigen,antibody and antigen-antibody complex in hepatitis measured by C.F. Science,1969,165,304.
149. SHULMAN N.R.,HIRSHMAN R.J. et BARKER L.F. : Identification of the virus like antigen of human hepatitis in non human primates. 2è Conférence de Médecine Expérimentale,New York,Sept. 1969.
150. SHULMAN N.R. : Hepatitis associated antigen.AmerJ.Med.,1970,49,pp.669.692.
151. SCHWEITZER I.L. et SPEARS R.L. : Hepatitis associated antigen (HAA) in mother and infant. New Engl.J.Med.,1970,283,pp.570.72.
152. SCOTTO J. ...CAROLI J. : Etudes de particules d'aspect viral et de lésions ultra structurales variées dans les hépatites virales essentiellement graves. Rapport avec l'antigène Australia.Path.Biol.,1971,19,9,10,pp489.96.
153. SERPAU D.,MANNONI P.,DHUMEAUX D. et BERTHELOTP. : HAA in human bile.Lancet,1971, 7736,II,p.1266.
154. SHEAGREN J.N. : Immunologic reactivity in patients with leprosy.Ann.intern.Med., 1969,70,295.
155. SHERLOCK S.,NIAZI S.P. et FOX R.A. : Chronic liver disease and primary liver cell cancer with HAA in serum. Lancet,1970,I,1243.
156. SHERLOCK S. : The immunology of liver disease. Amer.J.Med.,1970,49,p.693.
157. SOULIER J.P.,BLATRIX Ch. et STEINBUCH M. : Fractions "coagulantes" contenant les facteurs de coagulation adsorbables par le phosphate tricalcique. Presse Med.,1964,72,21,pp.1223.38.
158. SOULIER J.P. : La fraction coagulantePPSE. Vie Med.,1967,48,61.64.
159. SOULIER J.P. : Données récentes concernant l'hépatite d'inoculation.Rev.Transf., 1969,12,1,pp.45.60.
160. SOULIER J.P.,COUROUCE-PAUTY A.M. et BENAMON-DJIANE D. : Study of the Australia antigen and of the corresponding antibody in blood donors in Paris. Vox Sang.,1970,19,pp.345.51. (et aussi Presse Med.,1970,78,pp.487.90.)
161. SOULIER J.P.,BENAMON D.,GENTIL C. et JOSSO F. : Detection of Australia antigen and antibody in haemophiles. Haemophilia Research clinical and psychosocial aspects. International symposium July 1970,pp.379.83.

162. SOULIER J.P. : Antigène Australia: "Hepatitis associated antigen" (HAA)
Med.Int., 1971, 6, 6, 7, pp. 421.35.
163. SOULIER J.P. et GOZIN D. : Standardisation des méthodes de fixation du complément pour la détection de l'antigène Australia. Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1971, 11, 4, pp. 669.74.
164. SOULIER J.P., BLATRIX Ch., COUROUCE A.M., BENAMON D., STEINBUCH M., AMOUCHE P. et DROUET J. : Prévention des hépatites à virus B. (A paraître) CNTS Paris.
165. STAUMFJORD J.V. et KOMORANSKI R.A. : Significance of cytoplasmic microtubules in lupus nephritis. Amer.J.Path., 1971, 64, 1,
166. STEIN C., FAINARDU M. et STEIN Y. (Israël) : Virus-like particles in cytoplasm of livers of Au antigen carriers. Lancet, 1971, 7715, p. 90.
167. STEPHAN W. : Hepatitis free and stable human serum for intravenous therapy. XXIVth Scientific Meeting of the Blood Research Institute. Vox Sang. 1972.
168. STOLLER A. et COLLMAN R. : Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later. Lancet, 1965, II, 1221.
169. STOCKES J. : Usefulness of Immune serum globulin in viral hepatitis. New Engl.J.Med., 1971, 285, 17, pp. 967.68.
170. SUTNICK A.I., LEVINE P., LONDON W.T. et BLUMBERG B.S. : Frequency of Australia antigen in patients with leukemia in different countries. Lancet, 1971, I, 7711, pp. 1200.02.
171. SUTNICK A.I., LONDON W.T. et BLUMBERG B.S. : Australia antigen : a genetic basis for chronic liver disease and hepatoma. Ann.intern.Med., 1971, 743, p. 442.
172. SWANEPOEL R. et CRUICKSHANK J. : Australia antigen in Rhodesia. Lancet, 1972, I, 7747, p. 446.
173. SZMUNESS W., PICK R. et PRINCE A.M. : A preliminary report of epidemiologic studies in an institution for mentally retarded. J.amer.Epid., 1970, 92, 51.
174. TERES, GUANDIA et BRUGUERA : Australia antigen and liver cell cancer. Lancet, 1971, II, p. 215.
175. TREPO Ch. et THIVOLET J. : Antigène Australia, hépatite à virus et périartérite noueuse. Presse Med., 1970, 78, 1575. (et aussi Vox Sang., 1970, 20, 5, 410.)
176. TREPO Ch. et GIRARD M. : Antigène Australia, hépatite virale et P.A.N. Arch.Franç.Mal.App.Lig., 1971, 60, 12, p. 687.
177. TREPO Ch. et THIVOLET J. : Mécanismes immunologiques des maladies du foie, recherche couplée des auto-anticorps et de l'antigène Australia. Cah.Med.Lyon^{8F}. 1971, 47, 20, pp. 23.32.

178. TRIPATZIS I. et HORST H.G. : Detection of Australia SH antigen in urine.
Nature, Lond., 1971, 231, 5300, pp. 266. 67.
179. TURNER G. et WHITE G. BRUCE : SH antigen in a hemodialysis associated hepatitis
Lancet, 1969, II, p. 121. 28. (ET p. 143)
180. UHR J.W. et MOLLER G. : Regulatory effect of AC on the immune response.
Adv. Immunol., 1968, 8, p. 81.
181. VIERUCCI A. : L'antigène Australia: rapporté con l'epatite infettiva e da sier.
Una ricerca ni pazienzi pediatrici. Pediatra Internazionale, 1968, 28.
182. VISHNER T. : Immunologic aspects of chronic hepatitis. Progr. Allergy (Karger),
1971, 15, pp. 268. 327.
183. VOGEL C., ANTHONY P. et BARKER L. : Hepatitis associated antigen in Ugandan
patients with hepato-cellular carcinoma. Lancet, 1970, II, pp. 621. 24.
184. VYAS G.N. et SHULMAN N.R. : Hemagglutination assay for antigen and antibody
associated with viral hepatitis. Science (In Press)
185. WALSH J., YALOW R. et BERSON S. : Detection of Australia antigen and antibody
by means of radio-immuno assay techniques. J. infect. Dis., 1970, 121, p. 550.
186. WELSH J.D. et BROWN J.D. : Hepatitis associated antigen in hepatoma in South
Vietnam. Lancet, 1972, I, 7750, p. 592.
187. WEWALKA F., GNAN F., KRASSNITZKY O. et PESENDORFER F. : Au SH antigen in liver
disease. Vox Sang., 1970, 19, pp. 311. 17.
188. WRIGHT R., Mc COLLUM R.W. et KLATSKIN G. : Australia antigen in acute and chronic
liver disease. Lancet, 1969, II, pp. 117. 21.
189. WRIGHT R., et PERKINS J.R. : Cirrhosis associated with the Australia antigen in
an infant who acquired hepatitis from her mother. Brit. med. J., 1970, 4, 719.
190. WRIGHT R., Mac CALLUM F. et TRIGER D. : Raised antibody titres to measles and
rubella viruses in chronic active hepatitis. Lancet, 1972, 7752, I, p. 665.
191. ZIEGENFUSS J., JAY F., MILLER J. et ROSSMANN D. : Rheumatoid factor and Australia
antigen. New Engl. J. Med., 1971, 284, 19, p. 1104.
192. ZIEGENFUSS J., BERNE E. et STOLOFF I. : Australia antigen in systemic lupus
erythematosus. Lancet, 1972, 7754, I, p. 800.
193. ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E. et FARROW L.J. : Antibodies and the hepatitis asso-
ciated antigen in acute infective hepatitis. Brit. med. J., 1970, 2, p. 693.

194. ZUCKERMAN A.J. : A conceptual basis of hepatitis .Vox Sang.,1970,19,34,304.
195. ZUCKERMAN A.J.,TAYLOR P.E. et ALMEIDA J. : Presence of particles other than the Australia SH antigen in a case of chronic active hepatitis with cirrhosis. Brit.Med.J.,1970,I,p.262.
196. ZUCKERMAN A.J.,TAYLOR P.E.,BIRD R.G. et RUSSEL S.M. : The Australia antigen in fibrinogen and other fractions of human plasma.J.Clin.Path.,1971,24,1,2,7.
197. ZUCKERMAN A.J.,BAINES P.M. et ALMEIDA J.D. : Australia antigen as a marker of propagation of the serum hepatitis virus in liver cultures. Nature,Lond.,1972,236,5341,p.78.

Additif

=====

198. DEINHARDT F. et HOLMES A.W. : Epidemiology and etiology of viral hepatitis; Progress in liver diseases,1965,vol.2,pp.373.94.(Grune and Stratton, New York/London,1965.)
199. RIVERS S.L. et KEELING M. : A study of the incidence of Australia antigen and antibody in nonhuman primates. Vox Sang.,1970,19,pp.270.72.
200. DONIACH D.,WALKER J.G. et DONIACH I. : Mitochondrial antibodies and subclinical liver disease. Quart.J.Med.,1970,39,31.
201. FORD E.B. : Genetic polymorphism . Faber and Faber Ltd.London.,1968,101.
202. LANDER J.J.,ALTER H.J. et PURCELL R.H. : Frequency of antibody to HAA measured by a new radio immuno assay technique. J.Immunol.,1971,106,1166.
203. GARTY R.,BAR SCHANY S. et GORDIN A. : Possible transplacental transmission of serum hepatitis. Lancet,1971,II,434.
204. SUTNICK A.J.,RAUNIO V.K.,LONDON W.T.,MILLMAN I. et BLUMBERG B.S. : New immunologic relationship of Australia antigen. Vox Sang.,1970,19,3,4,296.
205. TURK J.L. et WATERS M.F. : Cell mediated immunity in patients with leprosy. Lancet,1969,2,p.243.
206. RIVERS S.L. et KEELING M. : A study of the incidence of Australia antigen and antibody in non human primates.Vox Sang.,1970,19,3,4,pp.270.72.

